

Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита

(Обзор литературы и два наблюдения)

Е.В. Захарова

Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва

Role of cyclosporin (Neoral) in treatment of lupus nephritis

Review and case report

E.V. Zakharova

Ключевые слова: волчаночный нефрит, иммуносупрессивная терапия, циклоспорин.

Поражение почек – одно из наиболее частых и серьезных проявлений системной красной волчанки (СКВ); преобладающим вариантом является волчаночный нефрит (ВН), обнаруживаемый у 25–50% больных уже к моменту установки диагноза. В целом частота ВН достигает у взрослых пациентов 60–70%, а гистологические изменения наблюдаются у 90% больных [3, 12, 34].

Согласно критериям Американской коллегии ревматологии 1997 г. вовлечение почек диагностируется при наличии активного мочевого осадка (эритроцитарные, гемоглобиновые, гранулярные цилиндры) и/или персистирующей протеинурии >0,5 г/сут (или 3+ при качественном исследовании) [29]. Клинические проявления ВН варьируют от минимального мочевого синдрома до быстро прогрессирующего гломерулонефрита, наиболее частыми симптомами являются гематурия, нефротический синдром (НС), артериальная гипертензия (АГ), почечная недостаточность (ПН) [2, 12].

Важную роль в диагностике и определении прогноза играют данные биопсии почки. Классификация ВОЗ 1982 г. [16], выделяющая 6 классов морфологических изменений на основании данных световой микроскопии, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования, неоднократно пересматривалась. Согласно современной морфологической классификации, одобренной Международным обществом нефрологов (ISN) в 2004 г. [52, 53], также выделяют 6 классов ВН (табл. 1).

Имеются определенные корреляции между клиническими и морфологическими проявлениями ВН (табл. 2). Помимо VI класса, в сущности соответствующего терминальной ХПН, наиболее тяжелым течением и наихудшим прогнозом отличаются пролиферативные формы (классы III и IV), которые в отсутствие лечения приводят к утрате почечной функции [4, 12, 18, 42]. Мембранозный ВН, протекающий с пер-

Таблица 1

Классификация волчаночного нефрита, ISN, 2004 г.

Класс	Описание
I	Нормальные клубочки при световой микроскопии, депозиты при ИГ или ЭМ
II	Распирение и/или гиперклеточность мезангия
III	Очаговый (<50% клубочков) пролиферативный гломерулонефрит, активный (A) и/или хронический (C)
IV	Диффузный (>50% клубочков) пролиферативный гломерулонефрит с фокальными или глобальными изменениями, A, A/C, C
V	Мембранозный, ± изменения III или IV класса
VI	Склерозирующий (>90% склерозированных клубочков)

Таблица 2

Клинические проявления при различных морфологических классах (по С. Ponticelli)

Класс	Клинические проявления
I и II	Мочевой синдром отсутствует или небольшая протеинурия
III	Протеинурия + гематурия, НС у 1/3 больных, ПН редко
IV	НС, гематурия, АГ и ПН у большинства больных
V	Протеинурия, НС у 2/3 больных, АГ и ПН у 25% больных
VI	Тяжелая ПН у большинства больных

систирующим НС, также ведет к прогрессирующей ПН [5, 6, 18, 43].

Частота выявления изменений III, IV и V классов колеблется, по данным различных авторов [1, 7, 12, 41], в общей сложности составляя до 2/3 случаев морфологически подтвержденного ВН (табл. 3), причем изменения IV класса преобладают, что определяет необходимость проведения своевременной и адекватной иммуносупрессивной терапии у большинства больных ВН.

Адрес для переписки: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20. Отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина
Телефон: (495) 945-97-96
E-mail: zakharoval@mtu-net.ru

Таблица 3
Частота выявления различных классов ВН
по данным нефробиопсии

Класс	Atkins	Cameron	Ponticelli	Собственные данные
	Частота в %			
I	0	0	0	0
II	18	22	10–30	16
III	7	17	10–25	6
IV	41	43	20–60	58
V	14	18	10–20	10
VI	18	0	–	10

Иммуносупрессивное лечение приводит к значительному улучшению прогноза у пациентов с ВН, ранее считавшегося фатальным. Так, 10-летняя выживаемость, по данным крупного ретроспективного исследования, проведенного в конце 90-х гг., достигла 85%. По данным нашей клиники, 12-летняя почечная выживаемость составила 89,9% [1, 49]. Пятилетняя выживаемость больных, по результатам двух больших проспективных исследований, в настоящее время превышает 90% [13, 51].

В течение последних 20 лет стандартом индукционной терапии пролиферативных форм ВН является рекомендуемое Национальным институтом здоровья США внутривенное введение циклофосфамида (ЦФ) в виде ежемесячных «пульсов» (0,5–1,0 г на м² поверхности тела) в течение 6 месяцев ежемесячно, затем в течение 18 месяцев ежеквартально в сочетании с высокими или средними дозами преднизолона (ПЗ) [8, 11, 40, 43]. Эффективность пульс-терапии ЦФ при пролиферативных формах ВН была подтверждена множеством работ, в том числе и рядом контролируемых проспективных исследований [1, 4, 10, 11, 32, 51].

Однако в части случаев пульс-терапия ЦФ при ВН III и IV класса оказывается безуспешной [26]. Кроме того, в связи с токсичностью высоких доз ЦФ продолжается изучение сравнительной эффективности альтернативных режимов иммуносупрессии – с использованием меньших доз ЦФ и применением азатиоприна, внутривенного иммуноглобулина, микофенолата мофетила, циклоспорина, ритуксимаба и других препаратов – как для поддерживающей, так и для индукционной терапии [10, 14, 17, 18, 30, 32, 40, 42].

В отношении мембранозного ВН стандартных подходов не существует. Эмпирически используются азатиоприн, хлорамбуцил, кортикостероиды и другие препараты [5, 15, 19, 27, 33, 38, 39, 43, 46].

Опыт применения циклоспорина А (Цса) в лечении ВН до настоящего времени остается ограниченным. В наиболее ранних исследованиях у 40 больных с СКВ (как с поражением почек, так и без него) применяли Цса в дозе 5 мг/кг/сут в сочетании с кортикостероидами с положительной динамикой со стороны клинической (снижение уровня протеинурии и гематурии) и серологической активности у большинства больных [22, 36].

Несколько позже Цса в тех же дозировках был использован в течение 18 месяцев у 13 больных с СКВ (среди них были пациенты с диффузным пролиферативным ВН). Отмечен положительный клинический эффект, однако серологическая активность оставалась

на прежнем уровне, после отмены препарата часто возникали рецидивы [24]. Далее в одной из работ было показано снижение серологической активности СКВ у небольшого числа пациентов, получавших Цса [48].

У пациентов с ВН двумя группами авторов был продемонстрирован положительный эффект в виде полной или частичной ремиссии НС [21, 35]. Еще в двух исследованиях Цса успешно использовался в качестве поддерживающего препарата с целью снижения дозы ПЗ [25, 47].

Имеются единичные сообщения о применении Цса у пациентов, не ответивших на лечение кортикостероидами и цитостатиками. В одном из них проанализировано течение заболевания у 63 пациентов, рефрактерных к стандартной терапии. Эти больные получали кортикостероиды и Цса в дозе <5 мг/кг/сут, в 20% случаев достигнута ремиссия, остальным больным к лечению вновь были добавлены «пульсы» стероидов или ЦФ либо метотрексат. На фоне комбинированной терапии в течение года у всех больных было достигнуто снижение протеинурии до уровня <1 г/сут, уровень креатинина крови оставался стабильным [22]. В другой работе приводятся данные об успешном использовании Цса у трех пациентов с пролиферативным ВН (III и IV класс изменений), рефрактерным к пульс-терапии ЦФ, проводившейся в течение 6–9 месяцев. Добавление к проводимому лечению Цса привело к развитию полной ремиссии в одном случае и значительному снижению протеинурии в двух других случаях [23].

Еще в одном пилотном исследовании также на небольшом количестве больных (11 пациентов) изучалась эффективность Цса при диффузном пролиферативном ВН, в том числе и при отсутствии эффекта от ранее применявшихся ЦФ и азатиоприна. Через год после начала лечения средний уровень протеинурии снизился с 9,1 до 1,7 г/сут, при повторных биопсиях отмечена положительная динамика гистологических изменений [20]. Большой интерес вызывает сообщение об успешном лечении 5 пациенток с СКВ комбинацией Цса и ПЗ. У двух из них лечение проводилось в период беременности, в обоих случаях с благоприятным исходом [31].

При сравнении эффективности Цса, ПЗ и ЦФ в контролируемом исследовании у больных с мембранозным ВН эффективность Цса и ЦФ была одинаковой, однако рецидивы чаще возникали у больных, леченных Цса [9]. Имеется еще два сообщения о применении Цса у больных с мембранозным ВН. В одном из них 10 пациентам терапия проводилась в течение 2 лет, было достигнуто снижение среднего уровня протеинурии с 5,5 до 1,4 г/сут, изменений активности СКВ не отмечено [27]. В другое исследование вошли 10 пациентов с тяжелой протеинурией, рефрактерной к стероидам. Эти больные получали Цса в дозе 4–6 мг/кг/сут в сочетании с малыми дозами ПЗ в течение 43 месяцев. У 6 больных достигнута полная ремиссия НС, у 2 – частичная ремиссия, еще в 2 случаях отеки уменьшились, уровень сывороточного альбумина повысился, хотя протеинурия оставалась >2 г/сут. Авторы указывают, что у трех пациентов имелось сочетание мембранозного ВН и умеренных пролифера-

тивных изменений и только у этих больных на фоне лечения ЦСА отмечено обострение внепочечных симптомов СКВ, потребовавшее усиления иммуносупрессии. Побочные явления были незначительными, уровень креатинина плазмы оставался стабильным, при повторных биопсиях выявлено прогрессирование мембранозной нефропатии без признаков новых иммунокомплексных повреждений [44].

Важными представляются выводы еще одного исследования, которое показало, что при применении ЦСА в течение 17 месяцев у 14 пациентов с СКВ, по данным повторных биопсий, не было выявлено каких-либо признаков острой или хронической циклоспориновой нефротоксичности [37].

Таким образом, в настоящее время ЦСА может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с тяжелым пролиферативным ВН, рефрактерным к ЦФ, а также при лечении пациентов с внепочечными проявлениями СКВ с целью снижения дозы ПЗ. ЦСА не рекомендуется в качестве монотерапии из-за высокой вероятности развития рецидивов при отмене препарата или снижении дозы. ЦСА может также применяться в сочетании с малыми дозами стероидов для поддерживающей терапии после достижения ремиссии активного ВН с помощью ЦФ. При мембранозном ВН ЦСА также рекомендуется у пациентов, рефрактерных к ЦФ, или при плохой переносимости ЦФ и стероидов. При этом следует иметь в виду высокую вероятность рецидивов и необходимость тщательного мониторинга состояния почечной функции и концентрации ЦСА [28].

Опираясь на вышеизложенные данные литературы, мы применяли ЦСА (сандиммун-неорал) у 5 из 101 пациента с ВН, наблюдавшихся в нашей клинике с 1991 по 2006 гг. Во всех случаях заболевание протекало с тяжелым НС и множественными внепочечными проявлениями СКВ, диагноз ВН был подтвержден морфологически, найденные изменения соответствовали III–V классам по международной классификации. Стандартная терапия не приводила к достижению ремиссии, на фоне лечения ЦСА во всех случаях была достигнута значительная положительная динамика. Приводим два наблюдения.

Случай 1. Больная П., 1978 г. р. В октябре 1999 г. без видимой причины – эпизод лихорадки, значительная потеря веса, нарушение менструального цикла, в связи с чем принимала эстрогенные препараты. В апреле 2000 г. появились небольшие отеки, ликвидировавшиеся самостоятельно. Летом 2000 г. после длительной инсоляции отмечались эпизоды угнетения настроения, сменявшиеся возбуждением. С сентября 2000 г. присоединился суставной синдром, с декабря, после ОРВИ, появились массивные отеки, головные боли, больная впервые госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина.

При поступлении: анасарка, сетчатое ливедо, пальмарная эритема, пятнистые эритематозные высыпания на коже туловища и конечностей, психомоторное возбуждение. АД 170/110 мм рт. ст., протеинурия 6,0 г/сут, эритроцитурия 10–15 в п/зр, Нб 92 г/л, Л 2,6 тыс./мкл, Тр 139 тыс./мкл, СОЭ 40 мм/ч, общий белок 41 г/л, альбумины 18 г/л, холестерин 16,0 ммоль/л, креатинин 5,8 мг/дл, LE-клетки +, а/т к ДНК +, АНФ 1/320. УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости, правой плевральной

полости, в полости перикарда, почки размерами до 126 × 56 мм, паренхима гиперэхогенная, пирамидки подчеркнуты.

Диагноз: системная красная волчанка с поражением почек (волчаночный нефрит с нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, нарушением функции почек), ЦНС, кожи, суставов, системы крови. Лечение: «пульсы» метилпреднизолона 2500 мг суммарно, ПЗ внутрь 80–60–40 мг/сут, «пульсы» ЦФ 400–1000–1000 мг с интервалом в 2–4 недели, фраксипарин (отменен из-за аллергической реакции), фенилин, диуретики, гипотензивные и противозвонные препараты, по назначению психиатра галоперидол, циклодол, реланиум.

Через 4 месяца достигнута положительная динамика, отеки умеренные, АД 120/70 мм рт. ст., функция почек восстановилась, психическое состояние стабилизировалось, Нб 116 г/л, Л 7,3 тыс./мкл, Тр 287 тыс./мкл, общий белок 52 г/л, креатинин 1,2 мг/дл, протеинурия оставалась до 6,0 г/сут. Отменен фенилин, выполнена пункционная биопсия почки: диффузный пролиферативный волчаночный нефрит (IV класс), обнаружены «проволочные петли», в 3 клубочках из 18 – фиброэпителиальные депозиты IgG, -M, -A и C₃.

Продолжена терапия ПЗ с постепенным снижением дозы до 20 мг/сут, пульс-терапия ЦФ по 1000 мг ежемесячно, фенилин заменен на аспирин, психотропные препараты отменены. Через 9 месяцев достигнута полная ремиссия всех внепочечных проявлений (сохранялось лишь сетчатое ливедо), частичная ремиссия ВН (протеинурия 0,45 г/сут, общий белок 61 г/л, альбумины 36 г/л, холестерин 7,4 ммоль/л). Сохранялась также умеренная иммунологическая активность, впервые исследованы антитела к кардиолипину, обнаружен их повышенный титр, в связи с чем возобновлено лечение фенилином. Отмечены осложнения в виде кушингоидного ожирения, кандидозного стоматита, обострений герпетической инфекции, доза ПЗ постепенно снижена до 10 мг/сут, «пульсы» ЦФ продолжены в ежеквартальном режиме, в связи с длительным приемом ПЗ назначен витамин D₃, с нефропротективной целью добавлены энап 5 мг/сут, лескол.

Через 30 месяцев (май 2003 г.) суммарная доза ЦФ составила 9200 мг, полная ремиссия НС достигнута не была (протеинурия 0,4 г/сут). После выписки больная самостоятельно уменьшила дозу ПЗ до 2,5 мг/сут, прекратила прием фенилина, в июле 2003 г. появились массивные отеки, выраженная слабость, при экстренной госпитализации констатирован рецидив нефротического синдрома (протеинурия 3,4 г/сут, общий белок 37 г/л, альбумины 22 г/л, холестерин 12,0 ммоль/л), признаков обострения внепочечных проявлений СКВ не было. Проведено 3 «пульса» метилпреднизолона и два «пульса» ЦФ по 1000 мг, доза ПЗ внутрь увеличена до 30 мг/сут, однако в течение 2 месяцев эффекта от терапии не отмечено.

С сентября 2003 г. терапия ЦФ в связи с отсутствием эффекта прекращена (суммарная доза к этому времени составила 11 200 мг), назначен сандиммун-неорал в дозе 4 мг/кг (250 мг/сут). Концентрация ЦСА C₀ колебалась в пределах 115–155 нг/мл, концентрация креатинина в сыворотке крови оставалась 1,2 мг/дл. В течение месяца отеки ликвидировались, протеинурия снизилась до 1 г/сут, отмечено повышение АД до 150/100 мм рт. ст., в связи с чем начато снижение дозы ПЗ. Через 3 месяца (ноябрь 2003 г.) достигнута полная ремиссия НС (протеинурия 0,08 г/сут, общий белок 72 г/л, креатинин 1,0 мг/дл), АД 120/80 мм рт. ст. Доза ПЗ постепенно снижена до 7,5 мг/сут, доза сандиммун-неорала – до 100 мг/сут, фенилин заменен на аспирин, больная продолжала наблюдаться амбулаторно.

С весны 2006 г. появились боли в тазобедренных суставах, нарушения походки, рентгенологически выявлен асептический некроз головок обеих бедренных костей, назначен варфарин. При госпитализации в январе 2007 г. – сохраняется ремиссия НС (протеинурия 0,048 г/сут, общий белок сыворотки крови 68 г/л, альбумины 42 г/л, холестерин 7,6 ммоль/л), АД 130/80 мм рт. ст., внепочечные и иммунологические проявления СКВ отсутствуют, антитела к кардиолипину в пределах нормы, волчаночный антикоагулянт – отрицательный. Выполнена МРТ тазобедренных суставов: выявлены деструктивные изменения головок обеих бедренных костей, консультирована ортопедом – от эндопротезирования тазобедренных суставов решено воздержаться. Доза ПЗ снижена до 5 мг/сут, доза сандиммуна – до 75 мг/сут, продолжена терапия варфарином, альфа Д-3 TEVA в дозе 0,5 мкг/сут.

Таким образом, у больной с СКВ с поражением почек (ВН IV класса с НС, АГ, обратимым нарушением функции почек), ЦНС, кожи, суставов, системы крови, вторичным АФС длительная терапия ПЗ, «пульсами» ЦФ и антикоагулянтами привела к полной ремиссии внепочечных проявлений и частичной ремиссии НС с восстановлением функции почек. На фоне поддерживающей терапии развился рецидив НС, рефрактерный к терапии «пульсами» метилпреднизолона и ЦФ, и лишь назначение сандиммуна-неорала позволило достичь полной устойчивой ремиссии всех проявлений заболевания. Ведущим осложнением явилось развитие асептического некроза головок бедренных костей, что может рассматриваться не только как следствие длительной кортикостероидной терапии, но и как проявление вторичного АФС.

Случай 2. Больная К., 1973 г. р. Летом 1991 г. без видимой причины появились летучие боли в суставах кистей рук. Через год после инсоляции возникли отеки на ногах, быстро нараставшие, олигурия, одышка, рвота. В августе 1992 г. больная впервые госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина. При поступлении: анасарка, асцит, двухсторонний гидроторакс, сетчатое ливедо, эритема лица в виде «бабочки», вялость, адинамия, АД 170/100 мм рт. ст., протеинурия 6,0 г/сут, эритроцитурия до 80–100 в п/зр, Нб 118 г/л, Тр 40 тыс./мкл, Л 5,0 тыс./мкл, общий белок 53 г/л, креатинин 5,7 мг/дл, LE-клетки +, антитела к ДНК повышены до 3 норм, АНФ 1/64. Диагноз: системная красная волчанка с поражением почек (нефротический синдром с эритроцитурией, артериальной гипертензией, нарушением функции почек, суставов, кожи, системы крови).

Начато лечение ПЗ 70 мг/сут, диурез увеличился до 1500 мл/сут, однако на 5-е сутки развилась серия судорожных приступов с потерей сознания, больная переведена в отделение реанимации в связи с необходимостью ИВЛ. Проведены 3 процедуры ультрафильтрации с удалением суммарно 10 литров жидкости, метилпреднизолон внутривенно суммарно 1000 мг, ЦФ 500 мг, гепарин, противосудорожная терапия. Судорожный синдром купирован, восстановилось сознание, спонтанное дыхание, функция почек (креатинин 0,7 мг/дл), нормализовалось АД, уровень тромбоцитов повысился до 180 тыс./мкл, лечение продолжено в отделении нефрологии. Доза ПЗ внутрь снижена до 50–30 мг/сут в связи с явлениями психоза, ЦФ заменен на хлорбутин в дозе 10 мг/сут. Через 4 месяца протеинурия снизилась до 0,24 г/сут, через год до 0,03 г/сут, общий белок повысился до 61 г/л, эритроцитурия ликвидировалась. Доза ПЗ постепенно снижена до 10 мг/сут, хлорбутин пациентка отменила самостоятельно, что привело к возобновлению кожно-суставных проявлений, назначен азатиоприн 100 мг/сут.

Поддерживающая терапия продолжалась до 1997 г., сохранялась частичная ремиссия НС (протеинурия 0,09–0,3 г/сут), функция почек была сохранена. Осложнения терапии – кушингоидное ожирение, инфекция мочевых путей, кандидоз. С 1997 г. больная в течение длительного времени в больнице им. С.П. Боткина не наблюдалась, обследовалась и лечилась в различных московских клиниках.

В январе 1998 г. вновь появились отеки, в августе констатирован рецидив НС (протеинурия 12,5 г/сут, общий белок 35 г/л), АД и функция почек оставались в пределах нормы, внепочечные проявления СКВ отсутствовали. Доза ПЗ повышена до 60 мг/сут, начата пульс-терапия метилпреднизолоном и ЦФ. В дальнейшем доза ПЗ была постепенно снижена до 15 мг/сут, суммарная доза ЦФ за 24 месяца – 16 000 мг, достигнута частичная ремиссия НС (протеинурия 1,9 г/сут).

В мае 2001 г. терапия ЦФ прекращена, назначен панимун-биорал в дозе 200 мг/сут, продолжен ПЗ в дозе 10 мг/сут. На этом фоне протеинурия снизилась до 0,36 г/сут, креатинин сыворотки крови оставался нормальным, АД 140/100 мм рт. ст. Через 6 месяцев панимун был отменен в связи с побочными эффектами (гипертрихоз, гиперплазия десен). В январе 2002 г. назначен селлсепт в дозе 2000 мг/сут, вскоре отмененный в связи с диспептическими явлениями. Продолжала получать ПЗ 10 мг/сут, аспирин, энап.

В феврале 2002 г. вновь развился рецидив НС, возобновлена терапия ПЗ 60 мг/сут и «пульсы» в суммарной дозе 8000 мг – без эффекта. Доза ПЗ была быстро снижена до 40–20 мг/сут из-за развития стероидного диабета, к лечению добавлен диабетон. НС персистировал, в сентябре 2002 г. выполнена пункционная биопсия почки: 2 клубочка из 24 полностью склерозированы, в сохранившихся клубочках – диффузное утолщение базальных мембран капилляров (V класс), небольшое расширение мезангия и слабая очаговая пролиферация мезангиоцитов. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена фиксация IgA, IgM и C₃ на ГБМ диффузного мелкогранулярного характера. Впервые исследованы антитела к кардиолипину – обнаружен повышенный титр IgG до 1,5 норм, в связи с чем планировалось присоединение антикоагулянтов. Однако больная прекратила наблюдаться, самостоятельно принимала ПЗ 15 мг/сут, диабетон, аспирин, энап.

В октябре 2003 г. состояние ухудшилось, наросли отеки, уменьшилось количество мочи, больная вновь госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина. При поступлении: кушингоидное ожирение, анасарка, эритема ладоней и стоп, «синячковая» сыпь на туловище и конечностях, АД 130/90 мм рт. ст., протеинурия 4,5 г/сут, эритроцитурия 8–11 в п/зр, глюкозурии не обнаружено, Нб 121 г/л, Тр 328 тыс./мкл, Л 4,9 тыс./мкл, общий белок 36 г/л, альбумины 11 г/л, холестерин 14,9 ммоль/л, креатинин 1,0 мг/дл, глюкоза 4,2 ммоль/л. По данным УЗИ размеры почек до 130 × 55 мм, паренхима 18–19 мм, гиперэхогенная.

Повышение дозы кортикостероидов не представлялось возможным в связи с наличием стероидного диабета и ожирения, возобновление терапии ЦФ было нецелесообразным, так как ранее проводившееся лечение с достижением суммарной дозы 24 000 мг не дало устойчивого эффекта. В связи с этим назначен сандиммун-неорал в дозе 5 мг/кг (400 мг/сут), доза ПЗ снижена до 10 мг/сут. Через 2 месяца достигнута частичная ремиссия НС (ликвидировались отеки, протеинурия 0,27 г/сут), функция почек оставалась нормальной (креатинин 1,2 мг/дл), АД 125/90 мм рт. ст., доза сандиммуна-неорала была снижена до 200 мг/сут (концентрация ЦсА C₀ – 122 нг/мл). Больная продолжала получать ПЗ 10–5 мг/сут, энап, диабетон, аспирин.

При очередной госпитализации через 22 месяца (июль 2005 г.) сохранялась ремиссия НС (протеинурия 0,12 г/сут, общий белок 61 г/л) и всех внепочечных проявлений СКВ, функция почек оставалась нормальной (креатинин крови 0,9 мг/дл), АД 125/70 мм рт. ст., диабет компенсирован – глюкоза крови 3,9 ммоль/л. В связи с длительной задержкой мenses выполнено УЗИ малого таза – диагностирована одноплодная беременность 26 недель. Продолжена поддерживающая терапия ПЗ 5 мг/сут, сандиммуном-неоралом 150 мг/сут. Беременность закончилась нормальными срочными родами, ребенок здоров. В течение последних полутора лет пациентка наблюдается нерегулярно, продолжает получать поддерживающую терапию ПЗ и сандиммуном-неоралом, отеков нет, отмечается артериальная гипертензия с повышением АД до 160/100 мм рт. ст., от госпитализации отказывается.

Таким образом, у больной с СКВ с поражением почек (ВН V класса с НС, эритроцитурией, АГ, обратимым нарушением функции), ЦНС, суставов, кожи, системы крови терапия ПЗ и азатиоприном позволила достичь частичной ремиссии. В последующем течение заболевания характеризовалось неоднократными рецидивами НС с развитием частичных ремиссий на фоне пульс-терапии высокими дозами ЦФ и лечения паниммунобиоралом, последний был отменен из-за побочных эффектов. Длительная иммуносупрессия привела к развитию множественных осложнений и не обеспечила предотвращения рецидивов, и лишь назначение сандиммуна-неорала позволило достичь устойчивой ремиссии НС. Наступившая на фоне проводимого лечения беременность не привела к развитию обострения заболевания и завершилась нормальными срочными родами, ремиссия сохраняется до настоящего времени.

В заключение необходимо подчеркнуть, что использование сандиммуна-неорала явилось методом выбора у пациенток с ВН IV и V классов, протекавшим с НС и не поддававшимся терапии ЦФ. Очевидно, что, несмотря на применение высоких доз ЦФ, ремиссии у обеих пациенток были лишь частичными и нестойкими. В обоих случаях лечение сандиммуном оказалось успешным, что позволило существенно снизить дозу ПЗ. Ремиссия НС сохраняется на протяжении трех и более лет на фоне продолжающейся терапии низкими дозами препарата, признаков неблагоприятного воздействия на функцию почек не отмечено. Приведенные наблюдения подтверждают данные литературы о возможности применения ЦСА у больных с ВН IV и V классов при отсутствии эффекта ЦФ.

Литература

1. Захарова Е.В. Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 94–109.
2. Тареева И.Е., Швецов М.Ю., Краснова Т.Н. и соавт. Артериальная гипертензия при волчаночном нефрите. Тер. арх. 1997; 6: 13–17.
3. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. и соавт. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI века. Тер. арх. 2001; 6: 5–10.
4. Шилов Е.М. Иммунодепрессивная терапия активных форм нефрита: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994: 34–44.
5. Шилов Е.М. Волчаночный нефрит: стратегия лечения. Тер. арх. 2006; 5: 76–82.
6. Appel G.B., Coben D.J., Pirani C.L. et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. Am J Med 1987; 83: 877–885.
7. Atkins R. Lupus Erythematosus: Lupus nephritis. Нефрология и диализ 2001; 3: 84–88.

8. Austin III H.A., Kippel J.H., Balow J.E. et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314: 614–619.
9. Austin III H.A., Vaughan E.M., Boumpas D.T. et al. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide, and cyclosporine. Am J Soc Nephrol 2000; 11: 439.
10. Bansal V.K., Beto J.A. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 1997; 29: 193–199.
11. Boumpas D.T., Austin III H.A., Vaughan 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.
12. Cameron J.S. Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 413–424.
13. Cervera R., Khamasta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period: a multi-center prospective study of 1000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine. Baltimore 1999; 78: 165–167.
14. Chum T.M., Li F.K., Tang C.S.O. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2000; 343: 1165–1162.
15. Chum T.M., Li F.K., Hao W.K. et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. Lupus 1999; 8: 545–551.
16. Churg J., Sobin L. Lupus nephritis. In: Renal Disease. Tokio: Iga-kou-Schoin, 1982: 127–131.
17. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. N Engl J Med 2004; 350: 971–980.
18. Conteras G., Tomzan E., Nabar N. et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mophetil, azathioprin and intravenous cyclophosphamide. Lupus 2005; 14: 890–895.
19. Donadio J.V. Treatment of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 1992 (Suppl. 1): 97–104.
20. Dostal C., Tesar V., Rychlik I. et al. Effect of 1-year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. Lupus 1998; 7: 29–36.
21. Enriques R., Tovar J.V., Amoros F. et al. Can cyclosporin be used without steroids in systemic lupus erythematosus? Nephron 1991; 57: 367–368.
22. Favre H., Miescher A., Huang Y.P. et al. Cyclosporine in treatment of lupus nephritis. Am J Nephrol 1989; 9: 57–60.
23. Ferrario L., Bellone M., Bozzolo E. et al. Remission from lupus nephritis resistant to cyclophosphamide after additional treatment with cyclosporin A. Rheumatology 2000; 39: 218–220.
24. Feutren H., Querin S., Noel L.H. et al. Effects of cyclosporin in severe systemic lupus erythematosus. J Pediatr 1987; 111: 1063–1068.
25. Fu L.W., Yang L.Y., Chen W.P. et al. Clinical efficacy of cyclosporin: a neural in the treatment of pediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. Br J Rheum 1998; 37: 217–221.
26. Gourley M.F., Austin III H.A., Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Int Med 1996; 125: 549–557.
27. Hallegua D., Wallace D.J., Metzger A.L. et al. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of literature. Lupus 2000; 9: 241–251.
28. Halevy D., Radhakrishnan J. Cyclosporin in treatment of glomerular diseases. Exp Opin Invest Drugs 2000; 9: 1053–1063.
29. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthr Rheum 1997; 40: 1725.
30. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D’Cruz D. et al. Efficacy and safety of short course intravenous pulse cyclophosphamide regimen in proliferative lupus nephritis: interim analysis of Euro-Lupus Nephritis Trial. Lupus 2001; 10: 94.
31. Hussien M.M., Mooij J.M., Ronjoulleb H. Cyclosporin in treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy. Clin Nephrol 1993; 40: 160–163.
32. Illei G.G., Austin H.A., 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.
33. Kolasinski S.L., Chung J.B., Albert D.A. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. Arthr Rheum 2002; 47: 450–455.

34. *Leebey DJ, Katz AI, Azaran AH*. et al. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 188–196.
35. *Lefrancois N, Deteix P, Laville M*. et al. Treatment of systemic lupus with cyclosporin A: a patient with a one-year follow-up. *Kidney Int* 1984; 26: 160–163.
36. *Miescher PA, Miescher A*. Combined cyclosporin-steroid treatment of systemic lupus erythematosus. In: Cyclosporin in autoimmune disease. R. Schindler (Ed). Berlin: Springer-Verlag, 1985: 334.
37. *Miescher PA, Favre H, Mibatsch MJ*. et al. The place of cyclosporin A in the treatment of connective tissue diseases. *Transplant Proc* 1994; Suppl. 4: 224–237.
38. *Mok CC, Ying KY, Lau CS*. et al. Treatment of Pure Membranous Lupus Nephropathy With Prednisone and Azathioprine: An Open-Label trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 269–276.
39. *Moroni G, Maccario M, Banfi G*. et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 681–686.
40. *Nossent HC, Koldingsnes W*. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 969–974.
41. *Ponticelli C*. Current treatment recommendation for lupus nephritis. *Drugs* 1990; 40: 537–550.
42. *Ponticelli C*. Treatment of proliferative lupus nephritis. *Acta Nephrologica* 2005; 19 (2): 47–52.
43. *Radhakrishnan J, Szabolcs M, D'Agati V*. et al. Lupus membranous nephropathy (LMN): Course and prognosis in 50 patients. *Am J Soc Nephrol* 1993; 284 (Abstract).
44. *Radhakrishnan J, Kimis CL, D'Agati V*. et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 147–154.
45. *Steinberg AD, Muir J, Scott DE*. et al. Approach to lupus nephritis based upon randomized trials. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 46–54.
46. *Tam LS, Li EK, Szeto CC*. et al. Treatment of membranous lupus nephritis with prednisone, azathioprine and cyclosporine A. *Lupus* 2001; 10: 827–829.
47. *Tam LS, Li EK, Leung CV*. et al. Long term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM* 1998; 91: 573–580.
48. *Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A*. et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthr Rheum* 1994; 37: 551–558.
49. *Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J*. et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus 1950–1992. *Arthr Rheum* 1999; 42: 46–50.
50. *Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M*. et al. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus* 1999; 8: 253–255.
51. *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.
52. *Weening JJ, D'Agati VM, Schwartz MM*. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241–251.
53. *Weening JJ, D'Agati VM, Schwartz MM*. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.