15. *Lee J.C., Yamauchi H., Hopper J Jr.* The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann. In Intern. Med. 1966; Vol. 64: 41–51.
16. *Magyarlaki T., Kiss B., Buzogany I.* et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. Nephron 1999 Jun; 82 (2): 127–30.
17. *Mignon F., Beaufils H., Morel-Maroger L.* et al. Glomerulopathies au cours des affections malignes in Seminaires d'uro-nephrologie Pitie-Salpetriere. Paris., Masson. 1982; 171–193.
18. *Moulin B., Chantrel F., Petitjean P., Ronco P.M.* Chronic lymphoproliferative disorders and glomerular diseases: review of the literature and pathophysiologic considerations. J. Nephrol. 1995; Vol. 8: 20–26.
19. *Moulin B., Deret S., Mariette X.* et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C_H1. Am. Soc. Nephrol. 1999; Vol. 10: 119–128.
20. *Mustonen J., Pasternack A., Helin H.* IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. Contrib Nephrol. 1984; 40: 283–91.
21. *Ozawa T., Pluss R., Lacher J.* et al. Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy. Studies on the nature and immunopathogenic significance of glomerular bound antigen and antibody, isolation and characterization of tumor specific antigen and antibody and circulating immune complexes. Q. J. Med. 1975; Vol. 44: 523–541.
22. *Pai P., Bone J.M., McDicken I., Bell G.M.* Solid tumor and glomerulopathy. Q. J. Med. 1996; Vol. 89: 361–367.
23. *Puolijoki H., Mustonen J., Pettersson E.* et al. Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. Neprol. DiaI. Transplant. 1989; Vol. 4: 947–950.
24. *Ronco P.M.* Paraneoplastic glomerulonephritis: New insight into an old entity. Kidney International, Vol. 56 (1999): 355–377.
25. *Sawyer N., Wadsworth J., Wijnen M., Gabriel R.* Prevalence, concentration and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. B.M.J. 1988; Vol. 296: 296–298.
26. *Usalan C., Emris D.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with small cell lung carcinoma. Intern. Urol. Nephrol. 1998; Vol. 30; 2: 203–213.
27. *Whitworth J.A., Morel-maroger L., Mignon F., Richet G.* The significance of extracapillary proliferation. Nephron. 1976; Vol. 16: 1–16.
28. *Zech P., Colon S., Pointet P.H.* et al. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 70 cases. CIin. Nephrol. 1982; Vol. 17: 232–236.

Современные подходы к лечению волчаночного нефрита

Е.В. Захарова, Н.А. Михайлова
Московская городская клиническая больница имени С.П. Боткина, кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО

Modern approach to treatment of lupus nephritis

E.V. Zakharova, N.A. Mikhaylova

Ключевые слова: системная красная волчанка, патогенетические механизмы, клинические варианты, антифосфолипидный синдром, принципы лечения.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой яркий пример аутоиммунного заболевания, характеризующегося выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра, цитоплазмы и мембран и развитием иммунокомплексного воспаления. Фундаментальным нарушением в иммунной системе у больных с СКВ в настоящее время представляется генетически обусловленный дефект апоптоза аутореактивных клонов Т- и В-клеток, следствием которого является В-клеточная гиперреактивность и антиген-специфическая Т-зависимая стимуляция синтеза аутоантител [2, 4]. В индукции заболевания, помимо генетических факторов, важную роль играет уровень половых гормонов [4, 40]. Отрицательное влияние эстрогенов подтверждается преимущественным развитием заболевания у женщин детородного возраста, высокой частотой дебюта и/или обострения заболевания после родов и абортов, а также низким уровнем тестостерона и повышенным – эстрадиола у мужчин с СКВ. Среди экзогенных факторов большое значение придается ультрафиолетовому облучению, провоцирующему появление антител к ДНК, бактериальным липополисахаридам, различным группам вирусов, активирующим В-клетки, некоторым лекарственным препаратам [4, 17].

Потеря иммунной толерантности к собственным, в первую очередь, ядерным антигенам приводит к продукции множества антител, которые оказывают как прямое повреждающее действие, так и опосредованное – через формирование иммунных комплексов и активацию системы комплемента. Характерной особенностью заболевания является поражение сосудов, иммунокомплексное и тромботическое, последнее обусловлено наличием антител к кардиолипину и развитием антифосфолипидного синдрома (АФС) [2, 3]. Таким образом, генез системных повреждений рассматривается как смешанный – цитотоксический, иммунокомплексный и тромботический.

Прогрессирующее поражение жизненно важных органов – почек, центральной нервной системы (ЦНС), сердца, легких, системы крови – определяет тяжесть и прогноз заболевания. Поражаются также и другие органы: суставы, серозные оболочки, кожа. Клиниче-

Адрес для переписки: *Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5*

ски поражение почек выявляется у 50–70% больных, а морфологические изменения – еще чаще [4]. Помимо собственно гломерулонефрита – волчаночного пролиферативного, мембранозного, мезангиопролиферативного, мезангиокапиллярного, фибропластического – встречается также некротизирующий гломерулонефрит, связанный с воспалительной ангиопатией мелких сосудов почек, инфаркты почек, тубулоинтерстициальные повреждения, реноваскулярная гипертензия [2, 3]. В большинстве случаев в нефрологической клинике приходится сталкиваться и с разнообразными экстраренальными проявлениями заболевания. К ним относятся эндо-, мио- и перикардит, легочные инфильтраты и альвеолярные кровотечения, цереброваскулит, тромбоэмболические поражения сосудов конечностей, легких, кишечника, головного мозга, печени, поперечный миелит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия, асептические некрозы костей, разнообразные кожные проявления [1, 2, 3, 19, 41]. Характерной особенностью СКВ является также сохраняющаяся даже через много лет после начала заболевания активность процесса [38].

Вовлечение ЦНС при СКВ отмечается, по данным разных авторов, у 19–51% больных. Нейропсихические проявления коррелируют с наличием волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину, лейкопенией, тромбоцитопенией, поражением легких. Отмечаются судороги, цереброваскулит, острые психозы, цефалгии, дисфория, двигательные нарушения, моно- и полинейропатия, асептический менингит [29]. Поперечная миелопатия (ПМП) является хотя и довольно редким (3,2–1%), но прогностически неблагоприятным [27, 29] и плохо поддающимся терапии проявлением заболевания [43]. В патогенезе играют роль васкулит, ишемическая дисфункция спинного мозга. Связь ПМП с наличием антифосфолипидных антител четко не доказана, хотя при аутопсиях обнаруживаются ишемические некрозы спинного мозга вследствие тромбозов или некротического артериита, дегенерация белого вещества и компрессия спинного мозга субдуральной гематомой [27]. Отмечается, что ПМП встречается у больных с относительно более поздним началом заболевания, у половины больных поражение развивается на шейном уровне. Отмечено также, что и у больных с СКВ без поражения ЦНС имеется снижение когнитивных функций, коррелирующее с повышенным уровнем интерлейкина-6 [23].

Среди поражений сердца наиболее частым (до 33% случаев) является перикардит, причем среди пациентов с активной стадией заболевания частота перикардита еще выше – до 54% [11]. У некоторых больных перикардит оказывается первым проявлением СКВ. Грозным осложнением является тампонада сердца, встречающаяся, однако, достаточно редко – около 1% случаев, по данным тех же авторов. Частота сердечно-сосудистых осложнений и выявляемые эхокардиографические аномалии коррелируют с уровнем антифосфолипидных антител [33].

Диффузные альвеолярные кровотечения отмечены менее чем у 2% больных с СКВ, смертность при этой патологии составляет 70–90%. Патогенез до конца не ясен. Предполагается, что имеет место иммунокомплексное повреждение [24] и АФС [2, 3].

Абдоминалгии встречаются часто, в основе их лежит серозит или васкулит. Васкулит, как правило, поражает мелкие сосуды и проявляется болями, диарейным синдромом, кровотечениями. Описан случай внутрибрюшного кровотечения, развившегося в период обострения заболевания, и обусловленного разрывом аневризмы илеоцекальной артерии [12].

Кроме того, при СКВ возможно развитие панкреатита, встречающегося с частотой 3–8%. В патогенезе обсуждаются такие механизмы, как микротромбозы, васкулит и токсическое воздействие лекарственных препаратов [37].

В рамках АФС рассматриваются такие проявления заболевания, как пурпура и язвы голеней, синдром Эванса (сочетание гемолитической анемии с тромбоцитопенией) [36], синдром Снеддона (рецидивирующие тромбозы мозговых артерий, сетчатое ливедо и артериальная гипертензия), поражения клапанов сердца, тромбозы коронарных артерий, тромботическая легочная гипертензия [3].

Костная патология проявляется асептическими некрозами, остеопорозом и снижением минеральной плотности костей, причем связь их с кортикостероидной терапией до настоящего времени четко не установлена [22]. В развитии асептических некрозов определенное значение придается АФС, но при обследовании и наблюдении 265 пациенток корреляции между наличием антифосфолипидных антител и развитием аваскулярных некрозов костей установить не удалось так же, как и прямую связь с приемом кортикостероидов [28]. По данным других авторов, лечение кортикостероидами и цитостатиками и артриты являются факторами риска развития остеонекроза [16].

Волчаночный нефрит отличается значительным морфологическим полиморфизмом, отмечаются как характерные для СКВ (фибриноидный некроз капиллярных петель, гиалиновые тромбы, проволочные петли), так и свойственные гломерулонефриту вообще изменения. По классификации ВОЗ выделяется 6 классов изменений, описанных в табл. 1.

Согласно отечественной классификации В.В. Серова (1980 г.), выделяют очаговый и диффузный волчаночный пролиферативный нефрит, мембранозный, мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный и фибропластический нефриты. При оценке биопсийного материала используются также полуколичествен-

Таблица 1

Морфологические изменения при различных классах СКВ

Класс	Морфология клубочков	Иммунные депозиты
I	Нормальная	Нет
II	Мезангиопролиферативный нефрит	Мезангиальные и субэндотелиальные
III	Очаговый пролиферативный волчаночный нефрит	Мезангиальные, субэндотелиальные и субэпителиальные
IV	Диффузный пролиферативный волчаночный нефрит	Те же
V	Мембранозный нефрит	Субэпителиальные в сочетании с другими
VI	Склерозирующий волчаночный нефрит	

ные индексы активности и склероза [4]. Некоторыми авторами используется индекс хронизации – наличие фиброзных полулуний, атрофии канальцев и фиброза интерстиция, каждый показатель оценивается в баллах от 0 до 3, максимальное значение индекса хронизации – 12, значимым является индекс более 1 [39].

Клиническая картина волчаночного поражения почек весьма разнообразна и включает в себя практически все выделяемые в настоящее время варианты: минимальный мочевой синдром; выраженный мочевой синдром в комбинации с гипертонией; нефротический синдром, часто сочетающийся с гематурией и гипертонией, и быстропрогрессирующий гломерулонефрит, причем каких-либо специфических симптомов, свойственных именно волчаночной нефропатии, нет [4]. Преобладают агрессивные формы, по некоторым данным, они составляют до 63% [35]. Поражение почек чаще развивается в начале заболевания, на фоне высокой активности процесса, иногда нефрит является первым проявлением заболевания, что приводит к ошибочной диагностике самостоятельного почечного страдания [4]. Прогноз зависит от возраста больных (более тяжелое течение у молодых пациентов), пола (хуже у мужчин), срока развития нефрита (хуже при ранних нефритах), клинических и морфологических особенностей (наиболее неблагоприятными считается IV класс, наиболее благоприятными – III и V классы), имеет значение также наличие полулуний, фибриноидного некроза и индекс склероза.

Принципы терапии СКВ претерпели за последние два десятилетия существенные изменения. На смену прерывистому назначению малых и средних доз глюкокортикоидов (ГК) пришли схемы, включающие длительный прием высоких доз преднизолона в комбинации с цитостатиками, «пульс-терапия» сверхвысокими дозами метилпреднизолона (МП) и циклофосфана (ЦФ), а также плазмаферез (ПА) и внутривенное введение иммуноглобулина G [6]. Следует, правда, отметить, что сохраняется интерес и к использованию антималярийных препаратов, не вызывающих инфекционных осложнений и не повышающих риск малигнизации, при доброкачественном течении СКВ [42].

Классическим вариантом «пульс-терапии» является внутривенное введение 1000 мг метилпреднизолона в течение 3 последующих дней, что приводит к подавлению активности В-лимфоцитов и снижению уровня иммуноглобулинов и иммунных комплексов. Впервые этот метод был применен Кимберли в 1976 г., он эффективен при многих внепочечных проявлениях СКВ: лихорадке, полиартрите, полисерозите, церебропатии, цитопении. В случаях поперечного миелита эффективность его ниже – около 50%. Большое значение этот метод имеет при лечении волчаночного нефрита, при тяжелых формах используется ежемесячное повторное введение МП в дозе 1000 мг в течение 6–12 месяцев. Эффективность терапии снижается при большой длительности течения нефрита, выраженных склеротических изменениях, артериальной гипертензии, почечной недостаточности. Побочные эффекты проявляются тахи- или брадикардией, колебаниями АД, описаны единичные случаи фатальных желудочковых аритмий.

При тяжелых формах СКВ широко применяется внутривенное введение высоких доз циклофосфана. При активном волчаночном нефрите наилучшие результаты достигаются при ежемесячном введении 1000 мг препарата в течение 6 месяцев, далее по 1000 мг каждые 3 месяца до полутора лет. Существует и более интенсивная схема: по 500 мг ЦФ еженедельно до 10 недель. У больных с одновременным поражением почек, кожи, слизистых оболочек, ЦНС, цитопенией и высокой иммунологической активностью целесообразно комбинированное назначение высоких доз МП и ЦФ [6]. Особенно актуальна комбинированная пульс-терапия при геморрагических пневмонитах и вовлечении ЦНС, при таких формах, как поперечный миелит [27] и поражение зрительного нерва. Эффективность терапии, также как и при использовании МП, ограничена при наличии почечной недостаточности и преобладании фибринозных и склеротических изменений в почечных клубочках.

Так при диффузно-пролиферативном волчаночном нефрите терапия «пульсами» ЦФ в сочетании с преднизолоном в дозе 30 мг/сут в течение 21–24 месяцев была эффективна у половины больных, причем у тех, у кого, по данным биопсии, были менее выражены склеротические изменения [13]. Отмечен эффект «пульс-терапии» МП и ЦФ у больных с высоким индексом активности [31]. Преимущества терапии ЦФ или комбинацией ЦФ и ГК по сравнению с монотерапией ГК у больных с пролиферативным волчаночным нефритом отражаются и в воздействии на почечную функцию: комбинированная терапия обеспечивает лучшую почечную выживаемость, причем частота побочных эффектов одинакова [21]. Среди больных, получавших комбинированное лечение, терминальная ХПН развилась в 5% случаев, у леченных только ГК – в 30% случаев [35]. 10-летняя почечная выживаемость при сочетании ГК и ЦФ достигает 85–90%, наилучшие результаты отмечены при применении сочетанных «пульсов» по сравнению с использованием ГК и цитостатиков *per os*, или только ГК [10].

Эффективность терапии зависит от динамики протеинурии и почечной функции в течение первого года лечения. Благоприятными факторами являются снижение протеинурии до 1 г/сут и менее и уровень креатинина плазмы менее 1,2 мг%. Выявлена зависимость между уровнем протеинурии и развитием ХПН, между уровнем креатинина плазмы и летальностью от почечной патологии и между обоими факторами и общей летальностью [19]. Метанализ различных схем лечения волчаночного нефрита (440 больных, данные 19 центров с 1970 по 1995 гг.) показал, что сочетание ЦФ и ГК эффективнее, так как при этой схеме ниже вероятность развития ХПН и летальность. Показано также, что применение ЦФ внутривенно и *per os* одинаково эффективно, но при внутривенном введении меньше частота рецидивов и побочных эффектов, и что нет преимуществ ЦФ по сравнению с азатиоприном [8]. Расчеты ежегодного прироста случаев волчаночного нефрита и ожидаемой тХПН показали преимущества терапии сочетанием ЦФ и ГК по сравнению с симптоматическим лечением [26]. По некоторым данным, применение ЦФ *per os* более эффективно, чем «пульс-терапия» ЦФ, в отношении достижения полной ремиссии, снижения частоты обострений и сохранения стабильной почечной функции, од-

нако при этом выше частота осложнений [30]. «Пульсы» ЦФ эффективнее МП и в отношении предотвращения почечной недостаточности при волчаночном нефрите [9], причем длительное лечение с переходом на ежеквартальные «пульсы» ЦФ в течение 2 лет является оптимальным в отношении предотвращения обострений заболевания. В случае возникновения обострений рекомендуют возвращение к ежемесячным «пульсам», лишь у пациентов с большой длительностью заболевания и выраженной почечной недостаточностью риск терапии превышает ее возможную пользу [25]. Следует отметить, что подавление иммунного воспаления приводит лишь к частичному улучшению при диффузном пролиферативном волчаночном нефрите, остаточные изменения, как показывают исследования проницаемости гломерулярной базальной мембраны с помощью декстранов различного молекулярного радиуса, могут быть тяжелее, чем это принято считать [32]. Сравнение эффективности терапии ГК и ГК в сочетании с цитостатиками у больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом и у больных с мембранозным нефритом при СКВ не выявило различий, зависящих от морфологии нефрита [33].

Среди побочных эффектов и осложнений чаще всего отмечаются лейкопения, вторичные инфекции, аменорея, гастроинтестинальные побочные эффекты [5, 14, 25]. При «пульс-терапии» ЦФ геморрагические циститы развиваются редко [14] и предотвращаются достаточной гидратацией [25], уменьшается также вероятность онкогенного воздействия [10], так как угроза развития опухолей реально рассматривается при суммарной дозе ЦФ более 60 г. Инфекции, в том числе и такие тяжелые, как менингит, септицемия, перитонит, развиваются при «пульс-терапии» как ЦФ, так и МП, тогда как при применении ЦФ *per os* или азатиоприна риск развития инфекций не возрастает [34]. По данным тех же авторов, проводивших лечение различными схемами 102 больным, было отмечено 240 эпизодов инфекционных осложнений, в 11 случаях послуживших причиной смерти больных.

ВИГ (внутривенный иммуноглобулин G) является препаратом нормального иммуноглобулина, полученного из пула не менее чем 5000 доноров, основные механизмы действия сводятся к ингибированию синтеза антител и влиянию на синтез цитокинов. Наиболее эффективен препарат при цитопениях и церебропатии [6]. Применение ВИГ позволяет в части случаев купировать экссудативный перикардит и способствует элиминации фиксированных в почках IgG и C-3 [5]. У больных с волчаночным нефритом назначение ВИГ требует осторожности из-за опасности прогрессирования почечной недостаточности. Абсолютным противопоказанием является дефицит IgA.

Плазмаферез у больных с СКВ показан как острое вмешательство при осложненной криоглобулинемии и тромбоцитопенической пурпуре. ПА также может быть использован как дополнительное средство при угрожающих жизни состояниях: молниеносном васкулите, полимиелорадикулоневрите, церебральной коме, геморрагическом пневмоните. Оправдано применение ПА в случаях волчаночного нефрита, рефрактерного к терапии кортикостероидами и цитостатиками [6].

Необходимо отметить, что особую проблему представляет собой проведение антикоагулянтной терапии у больных с АФС. Факторами риска в отношении развития кровотечений (таких, как развитие субдуральных гематом, почечных гематом после проведения биопсии, гемоперикарда, апоплексии яичников, ректальных кровотечений, метроррагий, гемартрозов) при проведении терапии пероральными антикоагулянтами являются повышение АД и применение аспирина [15]. При лечении гепарином риск развития кровотечений снижается, если используются низкомолекулярные гепарины, при возникновении субдуральных гематом терапия возобновлялась после оперативного вмешательства и лечения стероидами [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что применение комбинированной «пульс-терапии» высокими дозами МП и ЦФ эффективно при волчаночном нефрите и большинстве экстраренальных проявлений СКВ, хотя большая длительность заболевания, наличие склеротических изменений в почках, почечной недостаточности и такие проявления, как ПМП, существенно уменьшают вероятность успешного лечения.

Литература

1. *Лосева В.А., Вознесенский Д.Л., Капошко Е.В.* Некоторые аспекты клиники и диагностики красной волчанки. Рос. журнал кож. и вен. болезней 2001; 4: 9–13.
2. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.* Васкулиты и васкулопатии. Верхняя Волга 1999: 515–574.
3. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение. Русский медицинский журнал 2000; 6; 18: 1184–1188.
4. *Нефрология*. Под редакцией И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 280–291.
5. *Сперанский А.И., Насонова В.А., Рязанцева Т.А.* и др. Сравнительное исследование активности иммуноглобулина G и лечебных препаратов нормального иммуноглобулина человека у больных системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и здоровых лиц. Ревматология 1991; 1: 22–24.
6. *Соловьева С.К., Насонова В.А.* Современные представления об интенсивной терапии системной красной волчанки. Русский медицинский журнал 2000; 6; 18: 1195–1198.
7. *Al-Sayegh F.A., Ensworth S., Huang S.* et al. Hemorragic Complications Of Longterm Anticoagulant Therapy in 7 Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Journal of Rheumatology 1997; 24; 9: 1716–18.
8. *Bansal V.K., Beto J.A.* Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Amer. J. Kidney Dis. 1997; 29; 2: 193–99.
9. *Boumpas D.T., AustinIII H.A., Vaughn E.M.* et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. The Lancet 1992; 340: 741–45.
10. *Cameron J.S.* What is the role of long-term cytotoxic agents in treatment of lupus nephritis? J of Nephr 1993; 6; 4: 172–76.
11. *Castier M.B., Albuquerque E.M.N., Menezes M.E.F.C.* et al. Cardiac Tamponade in Systemic Lupus Erythematosus. Report of Four Cases. Arq Bras Cardiol 2000; 75; 5: 446–48.
12. *Cely C., Stollman N.H.* Lupus abdominal crisis owing to rupture of an ileocolic aneurysm with successful angiographic treatment. J Clin Gastroenterol 2001; 32; 4: 347–50.
13. *Coben M.G, Li E.K., Lui S.F.* et al. Intravenous cyclophosphamide in chinese patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Austral and N.Z. J. Med 1992; 22; 6: 740.
14. *De Bandt M., Goycochea M.V., Meyer O.* et al. Treatement du lupus erythemateux aigu dissemine par cyclophosphamide en perfusions intraveineuses. Ann Med Interne 1999; 145; 2: 175–87.
15. *Gastellino G., Cuadrado M.J., Godfrey T.* et al. Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with magor bleeding after oral anticoagulant treatment. Ann Rheum Dis 2001; 60; 5: 527–30.
16. *Gladman D.D., Urowitz M.B., Chandhry-Ahluwalia V.* et al. Predictive factors of symptomatic osteonecrosis in patients with SLE. J Rheumatol 2001; 28; 4: 761–765.
17. *Guleria R., Behera D., Jindal S.K.* Systemic lupus erythematosus

during isoniasid therapy. Indian J Chest Dis 1990; 32; 1: 55–58.

18. *Hawkins P., Davison A.G., Dasgupta B.* et al. Diaphragm strength in acute SLE in a patient with paradoxical abdominal motion and reduced lung volumes. Thorax 2001; 56; 4: 329–330.

19. *Hayslett J.P., Esdaile J.M.* Response to therapy as a predictor of outcome in lupus. Clin and Invest Med 1992; 15; 4: 145.

20. *Huong D.L., Wechsler B., Vauthier-Bronzes D.* et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single center. Ann Rheum Dis 2001; 60; 6: 599–604.

21. *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; 4: 296–298.

22. *Kipen Y., Briganti E., Strauss B.* et al. Three Year Followup of Bone Mineral Density Change in Premenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. Journ of Rheumatol 1999; 26; 2: 310–317.

23. *Kozora E., Laundenslager M., Lemieux A.* et al. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in SLE and RA. J Int Neuropsyhol soc 2001; 7; 6: 745–754.

24. *Lee J.G., Joo K.W., Chung W.K.* et al. Diffuse alveolar hemorrage in lupus nephritis. Clin Nephrol 2000; 54; 4: 282–288.

25. *Lehman T.J.A.* Current Consepts of Immunosuppressive Drug Therapy of Systemic Lupus Erythematosus. Journ of Rheumatol 1992; 19; Suppl. 33: 20–22.

26. *McInnes P.M., Schuttinga J., Sanslone W.K.* et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. Arthtitis Rheum 1994; 37; 7: 1000–1006.

27. *Mok C.C., Lau C.S., Chan E.Y.T.* et al. Acute transverse myelopathy in SLE: Clinical Presentation, Treatment and outcome. J of Rheumatol 1998; 25; 3: 467–473.

28. *Mok M.Y., Farewell V.T., Isenberg D.A.* Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: Is there a role for antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 2000; 59: 462–467.

29. *Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W.* Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001; 28; 4: 766–771.

30. *Mok C.C., Ho C.T., Sin Y.P.* et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. Am J Kidney Dis. 2001; 38; 2: 256–264.

31. *Mosca M., Neri R., Gianessi S.* et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short-course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. Lupus 2001; 10; 4: 253–257.

32. *Myers B.D., Chagnac A., Golbetz H.* et al. Extent of glomerular injury in active and resolving lupus nephritis: a theoretical analysis. Am J Physiol 1991; 260: 717–727.

33. *Pasquali S., Banfi G., Zucchelli A.* et al. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. Clinical Nephrology 1993; 39; 4: 175–182.

34. *Paton N.I.J., Cheong I.K.S., Kong N.C.T.* et al. Risk factors for infections in Malaysian patients with SLE. Q. J. Med 1996; 89: 531–538.

35. *Pinto L.F., Senior J.M., Ceron J.A.* et al. Nefropatia lupica. Acta Medica Colombiana 1992; 18; 3: 157–163.

36. *Robert E., Parodi A., Rebora A.* An Unusual Dermatologic Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. Int. J. Dermatol 1992; 31; 2: 14.

37. *Saab S., Corr M.P., Weisman M.H.* Corticosteroids and Systemic Lupus Erythematosus Pancreatitis: A Case report. J Rheumatol 1998; 25: 801–806.

38. *Swaak A.J., Van den Brink H.G., Smeen R.J.* et al. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. Lupus 2001; 10; 1: 51–58.

39. *Tochimary H., Yasuda K., Takekoshi Y.* et al. Current topics in childhood lupus nephritis. Acta Paediatr Jpn 1993; 35; 5: 480–487.

40. *Vilarinho S.T.V., Costalat L.T.L.* Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in males with SLE. J Rheumatol 1998; 25: 1097–1103.

41. *Wiewiorowski M., Graczyk J.* Favorable interactions of cytostatic and steroid drugs in treatment of SLE. Acta Pol. Pharm. 2000; 57; Suppl. 92–95.

42. *Workshop* Report – Aspects of Use of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus. Canadian Rheumatology Association, Mont-Tremblant, Quebec, Canada, 1997.

43. *Yazawa S., Kawasaki S., Ohi T.* et al. Development of severe longitudinal atrophy of thoracic spinal cord following lupus-related myelitis. Intern Med 2001; 40; 4: 353–357.

Роль витамина Д и кальция в иммунопатологии почек и артериальной гипертензии

Ф.И. Руснак
Детская клиническая больница № 38, г. Москва

The role of vitamin D and calcium in kidney immunopathology and arterial hypertension

F.I. Rusnak

Ключевые слова: кальцитриол (1,25D), кальций, иммунитет, гломерулонефрит, ХПН, ПТГ, артериальная гипертензия.

Необходимым условием выполнения витамином D своих функций является его последовательное превращение в печени и почках с образованием 25-гидрокси-витамина D_3 (25D) и 1,25D или 24,25 дигидроксивитамина D_3 (24,25D). 25D является транспортной формой витамина D, а 1,25D – его гормональной формой, механизм действия которой аналогичен таковому других стероидных гормонов. Данные о физиологической роли 24,25D противоречивы, но он обладает также некоторыми свойствами гормона. Витамин D поступает в организм с пищей, а также образуется в коже из 7-дегидрохолестерина. Витамин D переносится в печень,

Адрес для переписки: *Москва, ул. Москворечье, ДКБ № 38*