

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи
УДК: 616.61.5.002.525.2**

ТОИРОВ ДОСТОН РУСТАМОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Специальность: 5А510103-ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание академической степени магистра

Научный руководитель: д.м.н., доцент Тоиров Э.С.

САМАРКАНД-2015

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	9
Глава 2. Методы обследования и клиническая характеристика больных	28
2.1 Методы обследования	28
Лабораторные методы обследования	28
Иммунологические исследования	29
Клинико-лабораторная характеристика СКВ	29
Методы статистического анализа	30
Глава 3. Особенности клинико-лабораторные и иммунные изменений в почках у больных СКВ	32
Особенности поражения почек у больных СКВ	32
Оценка мочевого синдрома у больных СКВ	32
Оценка азотистых показателей у больных СКВ	33
Оценка канальцевых нарушений у больных СКВ	35
Особенности иммунных изменений у больных СКВ	36
Взаимосвязи клинико-лабораторных, иммунных изменений поражения почек у больных СКВ	38
Глава 4. Влияние интенсивной терапии на течение волчаночного нефрита	40
Обсуждение результатов	49
Выводы	55
Практические рекомендации	56
Список литературных данных	57

Список сокращений

АГ - артериальная гипертензия

АТ - антитела

А-т -ДНК - антитела к нативной ДНК

ВН - волчаночный нефрит

ГБМ - гломерулярная базальная мембрана

ИК - иммунные комплексы

ИЛ - интерлейкин

ИФ - интерферон

НС - нефротический синдром

НТН - нефротоксический нефрит

СКВ - системная красная волчанка

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРП - С-реактивный протеин

ТБМ - тубулярная базальная мембрана

ТИИ - тубулоинтерстициальные изменения

ТИК - тубулоинтерстициальный компонент

ТИФ - тубулоинтерстициальный фиброз

ТцФР - тромбоцитарный фактор роста

ТЭК - тубулярные эпителиальные клетки

УЗИ — ультрозвуковое исследование

ФНО-а - фактор некроза опухоли- а

ФРФ - фактор роста фибробластов

ХГН - хронический гломерулонефрит

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ХТИН - хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Введение

Актуальность проблемы. Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [46, 74].

Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако ведение больных остается сложной задачей [19, 22, 44]. Разработку адекватных и эффективных методов лечения затрудняют, прежде всего, неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность, как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [21, 28].

Одним из наиболее тяжелых проявлений системной красной волчанки является развитие люпус-нефрита. Именно вовлечение в патологический процесс почек и определяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных [15, 40, 41, 66, 74].

В последние годы в научных публикациях более пристальное внимание уделялось поражению клубочкового аппарата почек при системной красной волчанке и исследования были посвящены тубулоинтерстициальным изменениям [16, 61]. Рядом авторов было показано, что наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с различными формами гломерулонефрита являются именно тубулоинтерстициальные изменения [41, 58, 68].

Любое повреждение клеток паренхимы почек приводит к продукции ими медиаторов воспаления, обеспечивающих миграцию лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формированию воспалительного ин-

фильтрата [12, 45]. Среди них особое внимание привлекает фактор некроза опухоли-а (ФНО- а) - плеотропный цитокин, который рассматривается как важнейший медиатор иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека (6,10). ФНО-а проявляет многочисленные иммуномоделирующие и «провоспалительные» эффекты, большинство из которых может иметь фундаментальное значение в иммунопатологии воспалительных системных заболеваний (СЗ).

ФНО- а является ответственным за развитие синдрома системного воспалительного ответа при СЗ, инфекциях, злокачественных новообразованиях (34). Именно ФН - а играет большую роль в активации синтеза макрофагами профиброгенных цитокинов, главным образом трансформирующего фактора роста бета гладкомышечного актина (TGF-β1) и формировании интерстициального фиброза. Результатом воспалительных, склеротических и атрофических изменений является прогрессивное снижение почечной функции [56].

Работы, посвященные роли ФНО – а в основном носят экспериментальный характер, и лишь единичные исследования посвящены оценке их клинического значения. Что касается комплексной клинико-лабораторной и иммунологической оценки роли гломерулярного компонентов поражения почек при СКВ, то подобные исследования в доступной литературе единичны и сведения, представленные в них, достаточно разноречивы. Таким образом, проблема комплексной оценки роли ФНО- а в поражении почек при СКВ является достаточно интересной и актуальной.

Цель исследования

Оценить особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой и роль иммунных факторов в формировании люпус – нефрита, а также оценить эффективность пульс-терапии на основании комплексных клинико-лабораторных и иммунных методов.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую симптоматику поражения почек и особенностей мочевого синдрома у больных СКВ.
2. Определить уровень провоспалительных цитокинов: С-реактивного протеина и трансформирующего фактора роста альфа у больных СКВ с поражением почек.
3. Сопоставить иммунные изменения и клиническую симптоматику поражения почек у больных СКВ.
4. Изучить эффективность пульс-терапии у больных люпус – нефритом на основании динамики клинико-лабораторных и иммунных изменений.

Новизна исследования

Впервые проведен комплексный анализ клинико-лабораторных, иммунных изменений почек у больных СКВ. Определена роль фактор некроза опухоли в формировании люпус-нефрита. Определены клинические особенности изменения в почках при люпус-нефрите и их взаимосвязь с иммунными показателями СКВ. Оценена взаимосвязь изменений в почках с активностью системной красной волчанки. Определено влияние пульс-терапии на клинико-лабораторное и иммунологическое нарушение при люпус-нефрите.

Практическая значимость

Полученные результаты помогут своевременно диагностировать наиболее тяжелые формы поражения почек, дают возможность определять прогноз и изменять тактику лечения больных СКВ. Оценка роли ФНО- α в патогенезе поражения почек при СКВ может дать перспективу в разработке методов лечения, воздействующих на данные звенья патогенеза, с целью замедления прогрессирования почечной недостаточности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При СКВ люпус-нефрит характеризуется одновременным нарушением концентрационной функции почек и снижением скорости клубочковой фильтрации.
2. При СКВ фактор некроза опухоли и с-реактивный протеин отражает активность волчаночного нефрита и фибропластического процесса.
3. При СКВ своевременное проведение пульс-терапии способствует снижению содержания ФНО-а и замедлению прогрессирования почечной недостаточности.

Апробация работы

Основные положения диссертации были опубликованы в журналах «Академический журнал Западной Сибири» (№ 1, Том, 9 2013 г), «Терапевтический вестник Узбекистана» (№ 4, 2013 г), «Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых» (Выпуск 16), «Проблемы биологии и медицины» и в сборниках «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (Бухара 2013 г), «Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием» (Киров 2014 г), «Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии» (Москва 2014 г). По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 4 — в рецензируемых журналах, рекомендованных для опубликования основных результатов исследований на соискание степени магистра.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации внедрены в практику работы терапевтических отделений клиники Самаркандского государственного института. Материалы работы включены в лекционный курс и программу практических занятий для обучения студентов на кафедре внутренние болезни №1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 64 страницах текста WORD и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация проиллюстрирована 18 таблицами и 1 диаграммой. Указатель литературы включает 78 источников, из которых - 15 опубликованные в 2005-2015 годы.

Работа выполнена в Самаркандском медицинском институте на кафедре внутренних болезней №1.

Глава 1. Обзор литературы

Системная красная волчанка (СКВ) - аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственной ткани [35,46, 65].

Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако лечение больных продолжает оставаться сложной задачей [19, 22, 44]. Разработку методов лечения затрудняют, прежде всего, неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность, как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [9, 21].

Частота СКВ 5-7 новых случаев на 100 000 населения в год в зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола. Распространенность в европейской популяции 40:100 000. Более 70% заболевают в возрасте 14-40 лет, пик заболеваемости приходится на 14-25 лет. Соотношение женщин и мужчин от 8:1 до 10:1, среди детей-3:1 [14, 16, 20, 27].

Системная красная волчанка представляет собой яркий пример аутоиммунного заболевания, характеризующегося выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра, цитоплазмы и мембран и развитием иммунокомплексного воспаления. При СКВ зарегистрированы разнообразные функциональные изменения клеток иммунной системы. В периферической крови, как правило, наблюдается увеличение количества активированных В-клеток, коррелирующее с наличием гипергаммаглобулинемии. Наряду с неспецифической активацией В-клеток, выявляется антиген специфическая пролиферация или врожденный дефект определенных их подтипов, синтезирующих органо-неспецифические аутоантитела [2, 15,16,19]. С другой стороны, при СКВ обнаружены разнообразные дефекты

иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. В частности, отмечено снижение количества Т-клеток с CD4⁺/CD45K фенотипом, которые обеспечивают передачу сигнала, индуцирующего супрессорную активность CD8⁺Т-лимфоцитов. Возможно, это связано с синтезом антилимфоцитарных антител. В целом эти изменения приводят к нарушению супрессорной активности Т-лимфоцитов и способствуют В-клеточной гиперреактивности. Полагают, что в основе патогенеза СКВ (по крайней мере, В-клеточной гиперреактивности) лежит снижение синтеза ИЛ-2, ИФ- γ и повышение ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10. Предполагается, что при СКВ ИЛ-6 выступает в роли фактора активации В-лимфоцитов, стимулирующего усиленный синтез аутоантител, в том числе и к ДНК. Сходной аутокринной активностью обладает ИЛ-10, который вырабатывается В-лимфоцитами и также способствует синтезу аутоантител [43, 45, 48, 59, 77]. При СКВ зарегистрировано увеличение его концентрации в сыворотке крови. Полагают, что он способен ингибировать активность Т-клеток. Имеются данные о протективной роли ФНО- α в отношении развития некоторых клинических проявлений СКВ. Фундаментальным нарушением в иммунной системе у больных СКВ является дефект апоптоза. Он характеризуется увеличением синтеза растворимой формы БаВ-молекулы, которая ингибирует запрограммированную клеточную гибель в процессе пролиферации клеток. В индукции заболевания, помимо генетических факторов, важную роль играет уровень половых гормонов. Отрицательное влияние эстрогенов подтверждается преимущественным развитием заболевания у женщин детородного возраста, высокой частотой дебюта и /или обострения заболевания после родов и аборт, а также низким уровнем тестостерона и повышенным - эстрадиола у мужчин с СКВ [8, 12, 23, 66].

Среди экзогенных факторов большое значение придается ультрафиолетовому облучению, провоцирующему появление антител к ДНК, бактериальным липополисахаридам, различным группам,

активирующим В-клетки, некоторым лекарственным препаратам [32, 33]. В целом СКВ - мультифакторное заболевание. В его основе лежит большое число предрасполагающих факторов, как генетической природы, так и внешней среды, каждый из которых увеличивает риск развития болезни [3, 14, 17, 30].

Прогрессирующее поражение жизненно важных органов - почек, центральной нервной системы (ЦНС), сердца, легких, системы крови - определяет тяжесть и прогноз заболевания [18, 21]. Вовлечение почек в патологический процесс имеет место более чем у 2/3 больных и развивается, как правило, в начале заболевания, иногда являясь первым его проявлением. Это является причиной обращения, лечения и наблюдения, больных с СКВ в стационарах именно нефрологического профиля. Многофакторный генез системных проявлений СКВ (цитотоксический, иммунокомплексный, тромботический), упорное течение с сохранением активности даже через много лет от начала заболевания, различные осложнения патогенетической терапии делают лечение СКВ сложной и трудоемкой задачей, далеко не всегда решаемой успешно, несмотря на определенный прогресс в этой области, достигнутый в последние десятилетия [18, 20, 28,33,35].

Поражение почек занимает особое место при заболевании системной красной волчанкой. Выраженный почечный процесс знаменует собой определенное прогрессирование болезни. Вследствие своих морфологических особенностей волчаночный нефрит способствует распознаванию системной красной волчанки. Но главное значение почечного синдрома состоит в том, что до последнего времени он является одним из наиболее трудно обратимых волчаночных висцеритов и нередко определяет конечный смертельный исход болезни [15, 16, 36, 66, 74].

Клетки иммунной системы также участвуют в процессе первичного поражения клубочков. Иммунные комплексы повреждают ткань почек, активируя многочисленные взаимодействующие между собой системы

медиаторов воспаления: гуморальные (система комплемента, коагуляции, кининов, вазоактивных аминов, метаболитов арахидоновой кислоты) и клеточные (нейтрофилы, тромбоциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты). По современным представлениям, среди клеточных медиаторов иммунного повреждения основная роль принадлежит нейтрофилам и тромбоцитам [43].

Волчаночный нефрит - типичный иммунокомплексный нефрит, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом. Основу заболевания составляет потеря иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным, приводящая к неконтролируемой продукции множества антител, которые оказывают как прямое повреждающее действие (антиядерные антитела, антитела к клеткам крови), так и опосредованное — через К-клетки, формирование иммунных комплексов, через активацию системы комплемента с образованием продуктов его распада. Патогенез нефрита при СКВ связывают с отложением в почках иммунных комплексов, содержащих антиядерные антитела. Среди них наибольшее значение отводится антителу к двуспиральной ДНК, которые коррелируют с активностью нефрита, нередко выявляются в составе ЦИК, а также в составе ИК в клубочках, откуда могут быть элюированы. Помимо антител к нативной ДНК, придается значение и другим аутоантителам к различным клеточным структурам, часть которых обладает большой специфичностью и патогенностью [5,17, 16, 36].

Клетки иммунной системы также участвуют в процессе первичного поражения клубочков. Иммунные комплексы повреждают ткань почек, активируя многочисленные взаимодействующие между собой системы медиаторов воспаления: гуморальные (система комплемента, коагуляции, кининов, вазоактивных аминов, метаболитов арахидоновой кислоты) и клеточные (нейтрофилы, тромбоциты, моноциты, макрофаги, лимфоциты). По современным представлениям, среди клеточных медиаторов

иммунного повреждения основная роль принадлежит нейтрофилам и тромбоцитам [43].

Клинически почечная патология выявляется, по данным разных авторов, у 50-70% больных, а морфологические изменения - еще чаще [15, 56, 59]. Изучение почечных биоптатов больших групп больных показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ [56]. Даже при отсутствии протеинурии и изменений мочевого осадка в биопсийном материале практически всегда обнаруживают изменения, особенно при использовании методов иммунофлуоресценции и электронной микроскопии [5, 14]. Помимо собственно волчаночного нефрита (ВН), может развиваться также почечная тромботическая микроангиопатия, тромбозы почечных артерий и вен, обусловленные наличием антифосфолипидных аутоантител и иммунокомплексно-тубулоинтерстициальные повреждения.

Морфологическая классификация ВОЗ 1995 года, базирующаяся на данных световой 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 [48, 51, 59, 78].

Морфологическая характеристика волчаночного ГН (ВОЗ, 1995г.) Класс I. Нормальные клубочки

А. Без изменений при всех методах исследования обильные субэндотелиальные

В. Нормальные при световой микроскопии, но с депозитами иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) при иммунофлуоресцентной микроскопии, электронноплотные депозиты в мезангии.

Класс II. Изолированные мезангиальные повреждения (мезангиопатия, мезангиально-пролиферативный волчаночный нефрит)

А. Расширение мезангия и/или легкая гиперцеллюлярность(+)

В. Умеренная гиперцеллюлярность (++)

Депозиты в мезангии такие же, как при нефрите I класса **Класс III.**

Фокальный сегментарный пролиферативный гломерулонефрит

(с легкими или умеренными мезангиальными изменениями)

A. Активные некротизирующие изменения

B. Активные и склерозирующие изменения

C. Склеротические изменения

Депозиты как в мезангии, так и в отдельных капиллярных петлях, изменено >50% клубочков

Класс IV. Диффузный пролиферативный волчаночный нефрит

A. Без сегментарных изменений

B. С активными некротизирующими изменениями

C. С активными и склеротическими изменениями

D. Со склеротическими изменениями

Выраженная мезангиальная, эндокапиллярная или мезангиокапиллярная пролиферация и/или депозиты. Мезангиальные депозиты присутствуют непостоянно, а субэпителиальные часто и могут быть многочисленными.

Класс V. Диффузный мембранозный волчаночный нефрит

A. Чистый мембранозный гломерулонефрит

B. В сочетании с признаками классов II-A или II-B

Субэпителиальные и интрамезангиальные депозиты.

Класс VI. Фибропластический (склерозирующий) волчаночный нефрит - последняя эволютивная стадия нефропатии, диффузный или очаговый склероз в сочетании с различной степенью пролиферативных изменений, выраженный тубуло-интерстициальный компонент, артериолонефросклероз.

Некоторые авторы [4, 14] отмечают прогностическое значение так называемых индексов хронизации и активности. Каждый фактор оценивается от 0 до 3, максимальный индекс хронизации 12, максимальный индекс активности 24. Плохой прогноз ассоциируется с высоким индексом

хронизации. Вместе с тем, по мнению авторов, проводивших повторные биопсии после лечения, индекс хронизации на прогноз не влияет.

Шкала патологических изменений при волчаночном нефрите

(Austin и соавт.,1983)

Индекс активности	Индекс хронизации
<i>Гломерулярные изменения</i>	
1. Клеточная пролиферация	1. Гломерулярный склероз
2. Фибриноидный некроз, кариорексис	2. Фиброзные полулуния
3. Клеточные полулуния	
4. Гиалиновые тромбы, «проволочные» петли	

<i>Тубулоинтерстициальные изменения</i>	
1. Мононуклеарная инфильтрация	1. Интерстициальный фиброз
2. Тубулярная атрофия	

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. 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 [12, 17, 21, 28]. Противоречивость мнений о роли этих индексов может объясняться различиями в морфологической интерпретации, критериях отбора пациентов, оценке исходов заболевания, характере лечения и длительности наблюдения [59].

Гломерулярные повреждения при волчаночном нефрите интенсивно изучались до последнего времени, но намного меньше внимания было уделено тубулоинтерстициальным поражениям [26, 61]. В большинстве случаев при системной красной волчанке основным почечным поражением являются гломерулярные повреждения, но тубулоинтерстициальные повреждения в виде воспаления, фиброза и канальцевой атрофии часто находят в разных классах волчаночного нефрита. В исследовании оценивали отношения тубуло-интерстициальных повреждений и гломерулярных при системной красной волчанке, значение тубулоинтерстициального повреждения для оценки выраженности и прогноза волчаночного нефрита. С июня 1983 года по январь 1990г. было выполнено 492 почечных биопсии. Волчаночный нефрит был диагностирован у 37 пациентов, по критериям АРА. Результаты показали существенную корреляцию между степенью тубулоинтерстициальных поражений и ухудшения почечной функции. Тубулоинтерстициальные изменения, как и при каждой нефропатии, отражают состояние функции почки в целом [77, 26,31].

Предположение о том, что снижение почечной функции более тесно коррелирует с расширением интерстициального пространства, чем со степенью повреждения клубочков, было высказано К.А.Шзёп еще в 1968. С помощью многофакторного анализа было показано, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с различными формами гломерулонефрита являются тубулоинтерстициальные изменения [13,24,25].

Установлено, что любое повреждение (иммунные комплексы, токсины, гипоксия, механическое воздействие и т.д.) клеток паренхимы почек приводит к продукции ими медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов и факторов роста), которые обеспечивают приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата [42, 45].

Провоспалительные медиаторы, образующиеся в гломерулах, могут проникать в перитубулярную микроциркуляцию и активировать эндотелиальные клетки, а затем и тубулярные эпителиальные клетки [26]. Провоспалительный гломерулярный ультрафильтрат в некоторых случаях может попадать непосредственно из клубочка в интерстиций через разрывы Боуменовой капсулы и вызывать перигломерулярное интерстициальное воспаление и фиброз [58,73]. Указанные механизмы способствуют распространению процесса воспаления из клубочков в интерстиций, являясь неблагоприятным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания.

Показано, что при различных формах ГН выраженность интерстициальной инфильтрации коррелирует со степенью ухудшения функции почек [58]. Интерстициальный инфильтрат обнаруживают при всех формах первичных и вторичных гломерулярных заболеваний, включая первичный ГН, системные васкулиты, хроническую ишемическую нефропатию, острое отторжение почечного трансплантата. Инфильтрат состоит, главным образом, из моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, в частности Т-лимфоцитов [10]. В очаге воспаления макрофаги являются ключевыми клетками дальнейшего повреждения через генерацию большого количества кислородных радикалов и липидных медиаторов, вызывающих локальное повреждение, главным образом благодаря тому, что служат источником цитокинов и факторов роста: интерлейкина 1 [3 (ИЛ-1(3)), фактора некроза опухоли - α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста-3 (ТОБ-Р), фактора роста фибробластов ФРФ), эпителиального фактора роста (ЭФР) и тромбоцитарного фактора роста (ТцФР) [1, 7, 8, 12].

Лишь небольшое количество макрофагов в интерстициальном инфильтрате может происходить из резидентных макрофагов вследствие их пролиферации, подавляющее же большинство клеток мигрируют в интерстициальное пространство из перитубулярных капилляров. При этом

эндотелий перитубулярных капилляров играет важную роль в процессе формирования интерстициального инфильтрата [10].

Важную патогенетическую роль в процессе формирования интерстициального фиброза играют тубулярные эпителиальные клетки (ТЭК) [38,40]. ТЭК подвергаются воздействию многих факторов, например факторов первичного повреждения (гипоксии) или вторичных повреждающих факторов, происходящих из гломерулярного ультрафильтрата (факторы протеинурии, компоненты активированного комплемента, хемокины и цитокины, высвобождающиеся из клеток воспаления в клубочках, липиды) [16]. Однако высокая протеинурия, часто сопровождающая первичные гломерулярные заболевания, оказывает первостепенное повреждающее воздействие на ТЭК. Среди различных объяснений нефротоксических эффектов протеинурии наиболее признаваемой в настоящее время является гипотеза, согласно которой вызванное компонентами протеинурии экстрагломерулярное повреждение, заканчивающееся ТИФ, реализуется через интерстициальное воспаление. И хотя не все клеточно-молекулярные механизмы его развития ясны, получено достаточное количество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих существование прямой связи между протеинурией, интерстициальным воспалением и фиброзом [40].

Многие клинические исследования показали, что у пациентов с высоким уровнем протеинурии независимо от специфической природы почечного заболевания отмечается более быстрое снижение почечной функции [40,41].

Массивная протеинурия, в особенности нефротического уровня, оказывает повреждающее влияние на клетки эпителия проксимальных канальцев, в том месте, где происходит интенсивная реабсорбция молекул протеинов [40]. Максимальная скорость канальцевой реабсорбции молекул белка приближается к 30 мг/минуту. Функциональная неспособность

механизма реабсорбции в условиях сниженной продукции интерстициальных металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы, желатиназы, стомелизина) активизирует лизосомальную ферментативную переработку белковых молекул. Следствием указанных процессов является выброс лизосомальных ферментов из клеток проксимальных канальцев под апикальную и базальную плазмолемму с последующей ферментурией и энзимным повреждением. Протеиновая перегрузка эпителия проксимальных канальцев активирует Т-хелперы, гены воспалительных и вазоактивных веществ (цитокины, эндотелины), которые секретируются в избыточном количестве через базальные отделы тубулярных клеток и способствуют привлечению воспалительных клеток [3, 11, 25, 31, 41, 42].

Считается, что высокая концентрация молекул белка профильтровавшихся через базальную мембрану клубочка, вызывает перегрузку механизма реабсорбции, следствием чего является развитие межпочечного нефрита. Под влиянием протеинурии, липидурии и нарушений аммонийного генеза, активируется миграция в интерстиций макрофагов, усиливающих процессы клеточного воспаления. Далее склерозирование межпочечной ткани почек происходит через включение механизма стимуляции функции фибробластов [52,71,6].

В последние годы одной из наиболее веских гипотез, объясняющих взаимосвязь гломерулярных заболеваний с ТИИ, явилась теория «токсического» влияния молекул протеинов на тубулярный эпителий проксимальных почечных канальцев [34]. Основными факторами активации эпителиоцитов канальцев являются: цитокины, ангиотензин-2, трансформирующий фактор роста-бета, альбумин, трансферрин, фракции комплемента, иммуноглобулин М и кислородные радикалы, воздействующие со стороны апикальной поверхности клеток на их рецепторный аппарат с последующим изменением антигенной структуры, активацией Т-хелперов. Активация синтеза эпителиальными клетками

эндотелина-1 и его диффузия в перитубулярное пространство и интерстиций приводит к ответной реакции в виде стимуляции синтеза и накопления миофибробластов, обладающих способностью продуцировать компоненты экс-трацеллюлярного матрикса. Формирование тубулоинтерстициального фиброза потенцирует апоптоз эпителиоцитов и фактически является основной причиной атрофии канальцев и склерозирования перитубулярных капилляров [52].

А.В. Magil в 1995 г. впервые выявил связь между уровнем протеинурии и морфологическими признаками тубулоинтерстициального повреждения. В последующих исследованиях у пациентов с различными формами нефрита (А-нефропатией, мембранозным и мезангиокапиллярным ГН, ФСГС) была выявлена прямая корреляция между уровнем протеинурии и выраженностью инфильтрации интерстиция моноцитами и Т-лимфоцитами [40,41].

Существовало несколько гипотез относительно механизмов повреждения проксимальных канальцев почки, связанных с протеинурией. Т. Велат с соавт. в 1986 г. предположили, что обструкция канальцев цилиндрами при массивной протеинурии приводит к повреждению канальцев. Ими было показано, что хроническая обструкция проксимальных канальцев белковыми цилиндрами приводит к атрофии не только вышележащих, но и расположенных дистально отделов нефрона. В течение многих лет существовала гипотеза избыточной реабсорбции белка ТЭК, которая ведет к изменению функциональных свойств ТЭК и высвобождению лизосомальных ферментов в интерстиций с развитием процесса воспаления [45]. У. Коф предложил другой механизм формирования аутубулярных клубочков при гломерулопатиях с высокой протеинурией, заключающийся в аккумуляции плазменных компонентов, которые проникают в перигломерулярную область через места адгезии сосудистого пучка к боуменовой капсуле. Накапливаясь, аморфные массы постепенно приводят к внешнему сдавливанию области

тубулогломерулярного соединения и образованию атубулярных клубочков.

Однако в последние годы наибольшее признание получила теория тубулоинтерстициального воспаления и ишемии, которые развиваются под действием на тубулярный эпителий профильтровавшихся белков и связанных с ними макромолекул [53]. О том, что повышенное количество белка, профильтрованного через гломерулярные капилляры, может обладать, «внутренней нефротоксичностью» и способствовать прогрессированию почечной болезни, впервые предположили Т. Bertani и G. Remuzzi в 1986 г.

Среди компонентов протеинурии с нефротоксическим действием в настоящее время: считают установленной роль липидов, связанных с альбумином, показана их способность стимулировать образование ТЭК молекул с хемо-таксической активностью [64]. Полагают также, что компоненты комплемента, профильтровавшиеся через стенку капилляров в просвет канальцев, вызывают тубулоинтерстициальное повреждение, откладываясь на апикальной поверхности тубулярных клеток. При этом допускают, и возможность активации компонентов комплемента C3a и C5a по альтернативному пути уже после фильтрации в мочу при участии тубулярных клеток. Образование на апикальной мембране проксимальных тубулярных клеток мембраноатакующего комплекса C5a-9 сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1 и ФНО- α [64].

Указанные компоненты протеинурии, действуя на проксимальные тубулярные клетки со стороны апикальной поверхности, вызывают активацию ядерного фактора транскрипции- NF κ B. NF κ B был идентифицирован в зрелых Т-лимфоцитах в 1986 г., в настоящее время обнаружен во многих типах клеток, в том числе в тубулярном эпителии. Фактор регулирует экспрессию многих генов, вовлеченных в процесс воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза [67].

Результатом активации NFκB в тубулярных клетках является синтез хемотаксических цитокинов (хемокинов), которые являются главными факторами, обеспечивающими формирование воспалительного инфильтрата в интерстиции, регулирующими основные функции воспалительных клеток (поляризация клеток, адгезия, трансмиграция через эндотелий, их интеграцию с процессами коагуляции и фиброгенеза, накопление экстрацеллюлярного матрикса), ведущими к интерстициальному фиброзу [45]. Хемокины секретируются через базолатеральные отделы тубулярных клеток, диффундируют в интерстиций, способствуют формированию в нем воспалительного инфильтрата из моноцитов (макрофагов) и лимфоцитов, а также появлению интерстициальных миофибробластов [41].

Цитокины - семейство белковых или гликопротеиновых молекул, выполняющих функцию медиаторов межклеточных взаимодействий и принимающих участие в пролиферации, дифференцировке клеток, репарации и ремоделировании тканей, а также в регуляции иммунного ответа и воспаления (8).

Среди них особое внимание привлекает фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)-плеотропный цитокин, который рассматривается как важнейший медиатор иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека (34). ФНО- α представляет собой молекулу массой 17 кДа, в циркуляции он присутствует в виде примера, состоящего из трех полипептидных цепей. Синтез ФНО- α осуществляется в виде процитокина массой 26 кДа, состоящего из 233 аминокислот, биологически активная форма которого включает 157 аминокислот и образуется при отщеплении резидуального пептида с участием металлопротеазы. Процитокин является транспортной формой ФНО - α, а отщепление пептида происходит во время трансмембранной секреции. Основным источником ФНО- α является стимулированный макрофаги и моноциты,

однако этот цитокин способна продуцировать и другие клетки, в том числе Т-лимфоциты, нейтрофилы, клетки почечного эпителия и мезангия (34,12).

Синтез ФНО α генетически детерминирован и связан с носительством различных аллелей антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Ген, кодирующий синтез ФНО - α расположен на 6 хромосоме и характеризуется выраженным полиморфизмом (60). Полиморфизм фрагмента -308 (-308A) ассоциируется с гаплотипом DR3 и часто определяется у больных системной красной волчанкой (СКВ), герпетиформным дерматитом и ревматоидным артритом (РА). У носителей DR3 стимулированные макрофаги и В-лимфоциты синтезируют ФНО- α более активно, чем у носителей других антигенов (2,8). ФНО- α проявляет многочисленные иммуномодулирующие и «провоспалительные» эффекты, большинство из которых может иметь фундаментальное значение в иммунопатологии воспалительных системных заболеваний (СЗ).

ФНО- α является ответственным за развитие синдрома системного воспалительного ответа при СЗ, инфекциях, злокачественных новообразованиях (60).

Данные о концентрации ФНО и его патогенетическом значении при системных заболеваниях соединительной ткани, в первую очередь при СКВ противоречивы. ФНО- α является фактором роста В-лимфоцитов, в результате чего увеличиваются синтез антител к ДНК и образование иммунных комплексов. Кроме того, ФНО α ингибирует апоптоз, что приводит к нарушению клиренса аутоантигенов (в частности, ядерных), которое, в свою очередь, стимулирует синтез аутоантител [23]. По данным ряда авторов при СКВ не отмечается увеличения концентрации ФНО α [44,12], в том числе и у пациентов с волча-ночным нефритом [34]. В то же время Е. Ярмук и соавт. [8] выявили повышение уровня ФНО α (а также ИЛ-6), коррелирующее с активностью воспалительного процесса. По данным С. Санау и соавт. концентрация ФНО α и ИЛ-6 были выше при СКВ, чем при РА и спондилоартропатиях. В исследовании А. Г. Бородина

было установлено, что концентрация ФНО α в сыворотке крови больных СКВ достоверно коррелирует с активностью воспалительного процесса и развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). Особенно существенное увеличение ФНО было отмечено у пациентов с волчаночным нефритом. Изучение роли ФНО α в развитии поражения почек имеет особое значение в связи с тем, что прогноз больных СКВ во многом определяется именно этой патологией (60). Повышение уровня ФНО α в моче обнаружено у больных с нефротическим синдромом [12]. При исследовании биоптатов почек 19 больных СКВ с III и IV типами волчаночного нефрита в 52% случаев выявлены депозиты ФНО α в почечных канальцах и клубочках, что рассматривается как доказательство активного синтеза цитокина в почках [44]. О потенциальном участии ФНО- α в поражении почек свидетельствуют данные о повышенном его содержании в клубочках у лабораторных животных с волчаночно-подобным заболеванием [47]. С другой стороны, имеются экспериментальные данные, говорящие о "протективной" роли ФНО α в развитии волчаночного нефрита. При введении мышам иммуномодулятора АБ101 (в течение 6 мес) отмечено увеличение уровня ФНО α и интерферона- γ в сочетании со снижением концентрации ИЛ-10, что сопровождалось быстрым снижением сывороточной концентрации антител к ДНК, замедлением развития протеинурии, уменьшением количества депозитов иммунных комплексов в клубочках почки по сравнению с животными, не получавшими лечения [34].

У пациентов СКВ с АФС с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе уровень ФНО α был достоверно выше, чем у пациентов без осложнений. При этом у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями уровень ФНО α коррелировал с уровнями триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. Сходные данные о связи между увеличением концентрации ФНО α и развитием сердечно-сосудистых осложнений при СКВ получены О.Рей и соавт. Обсуждается связь не только самого

заболевания, но и влияние проводимой терапии на синтез ФНО α . Имеются данные о том, что моноциты больных СКВ, получающих глюкокортикоиды (ГК), синтезируют пониженное количество ФНО. Наряду с самим ФНО α несомненный интерес представляет определение и изучение роли его растворимых (р) рецепторов (Р) (рФНО-Р), которые рассматриваются как показатель, отражающий синтез, а возможно и биологическую активность ФНО α [12]. рФНО α -Р представляют собой внеклеточный домен мембран-ассоциированного ФНО рецептора и обнаруживаются в сыворотке и других биологических жидкостях в концентрациях в 100-1000 раз выше, чем ФНО α .

В настоящее время выделены два типа клеточных рецепторов к ФНО α : 55 кДа (тип I, С0120а, рФНО α -55Р) и 75 кДа (тип 2, С0120Ь, рФНО α -75Р). Рецепторы ФНО α экспрессируются нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Воздействие на 55кДа рФНО-Р приводит к индукции апоптоза, опосредует цитотоксичность и экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах [1,23].

Биологическая роль рФНО α -Р определяется их способностью выступать в роли антагониста (или ингибитора ФНО α), напрямую блокируя его действие или конкурируя за связывание с мембранными ФНО α -Р [44]. Являясь "связывающим" белком, рФНО α -Р принимают участие в транспорте ФНО α и, вероятно, обладают способностью стабилизировать или даже усиливать эффекты ФНО α , замедляя его диссоциацию из тримера в мономер и выполняя роль "резервуара" этого цитокина в организме человека. Формирование комплексов ФНО α -рФНО α -Р при относительно невысокой концентрации последних в циркуляции может приводить к усилению активности и пролонгированию действия цитокина. Напротив, избыток растворимых рецепторов "инактивирует" ФНО α . Основными клетками, синтезирующими рФНО α -Р, являются активированные нейт-рофилы, Т-клетки и моноциты [60].

Наряду с ФНО α , который индуцирует высвобождение ФНО-Р с клеточных мембран за счет ферментативного расщепления, некоторые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и др.) также индуцируют увеличение сывороточного уровня рФНО-Р [34]. Полагают, что ФНО α , мембранная и растворимая форма ФНО-Р составляют единую биологическую систему, в которой функциональная активность самого ФНО α зависит от относительной концентрации и скорости клиренса ее компонентов и, в первую очередь, от дисбаланса между синтезом ФНО α и рФНО-Р [8].

Таким образом, образование рФНО-Р является важной составляющей иммунного ответа и тесно связано с другими параметрами активации клеточного иммунитета при заболеваниях человека [2]. Определение уровня рФНО α -Р имеет ряд преимуществ перед выявлением самого ФНО α , так как свободный ФНО α быстро выводится из циркуляторного русла, а многие тест-системы не обладают способностью выявлять ФНО α , связанный с рФНО α -Р [60]. Молекулы рФНО α -Р являются достаточно стабильными и их концентрация обычно намного выше, чем самого ФНО α . Обнаружен определенный параллелизм между кинетикой синтеза самого цитокина и его растворимых рецепторов, а в ряде случаев цитокин-индуцированная продукция рФНО α -Р выше, чем ФНО α . Оба растворимых рецептора ФНО α определяются в сыворотке крови здоровых людей, при этом в норме уровень рФНО α -55Р несколько ниже, чем рФНО α -75Р. Более выраженное повышение уровня рФНО α -75Р по сравнению с растворимыми рецепторами 1 типа отмечено у пациентов с новообразованиями и наличием воспаления, тогда как преобладание в сыворотке рФНО α -55Р чаще выявляется при травмах. Полагают, что повышенный риск развития инфекционных и неопластических заболеваний у лиц пожилого возраста в определенной степени связан с высоким сывороточным уровнем обоих типов рФНО α -Р, которые ингибируют физиологические иммунорегуляторные эффекты самого ФНО α [44]. Повышение сывороточного уровня рФНО-Р было

обнаружено у пациентов с воспалительными РЗ, такими как ССД, смешанное заболевание соединительной ткани, СКВ, дерматомиозит, РА, однако данные о наличии связи между рФНО α -Р и клинико-лабораторными параметрами заболеваний достаточно противоречивы. Все это, с учетом проведенных исследований и порой с разноречивыми результатами, позволяет говорить о важности и актуальности темы диссертационной работы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач проводилось обследование больных: осмотр, комплекс лабораторных, иммунных и инструментальных методов. Клиническая часть работы проводилась на базе терапевтического отделения клиники Самаркандского медицинского института. Иммунологические исследования проведены на базе клиники СамМИ в клиническо-иммунологической лаборатории.

Основной группой обследования были больные системной красной волчанкой (СКВ). В качестве групп сравнения выступали 10 практически здоровые лица в возрасте от 17 до 45 лет.

2.1. Лабораторные методы обследования

Лабораторные методы обследования включали общий клинический анализ крови, мочи, биохимический метод с определением количества общего белка, липопротеидов, холестерина, уровня креатинина плазмы крови, мочевины. Кроме этого проводились дополнительные методы исследования почек: проба Зимницкого с определением относительной плотности мочи, оценивался суточный диурез с расчетом коэффициента диуреза (объем дневного диуреза деленный на объем ночного диуреза, расчетная норма коэффициента 1,5); оценка скорости клубочковой фильтрации с помощью формулы Cockcroft- Goult.

Специальные лабораторные методы: количественная характеристика почечной экскреции электролитов (ионов натрия, калия, кальция, хлора) и мочевины, определение их концентрации в сыворотке крови и в моче с помощью автоматизированной системы для отбора проб EasySamplerи анализаторов EasyLyte. Рассчитывались следующие показатели: почечный клиренс, экскретируемые фракции, реабсорбируемые фракции.

Ультразвуковое исследование почек проводилось на ультразвуковом аппарате SiemensmedicalAcuson Seguoja 512 (США, 2000 г.) конвекснымдатчиком 5с2 (5МГц). Оценивались размеры почек, состояние коркового и мозгового слоев, толщина паренхимы и ее эхогенность.

2.2. Иммунологические исследования

Иммунологические исследования включали:

- **определение концентрации С-реактивного протеина.** Для оценки острофазовых изменений, происходящих у больных, в качестве лабораторного теста использовали исследование СРП. Его концентрацию определяли в сыворотке человека твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы DАСО (Дания). Результаты рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мг/л. Верхняя граница нормы составляла 5,6мг/л.

- **определение фактора некроза опухоли α (ФНО- α).** Осуществляли иммуноферментным методом с помощью набора для количественного определения человеческого ФНО- α в человеческой сыворотке фирмы Bender MedSystems кат. № BMS223/3-96. Средняя 8,19±3,64 пг/мл, верхняя граница 15,47пг/мл.

2.3. Клиническая характеристика больных

Отбор пациентов, включенных в исследование, осуществлялся согласно следующих критериев: пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет пациенты с клиническим диагнозом СКВ, люпус-нефрит (клинически верифицированный);

Критерии исключения для больных СКВ:пациенты инфицированные ВИЧ, вирусом гепатита В и С, наличие злокачественного образования в анамнезе, беременность и лактация, миеломная болезнь, алкогольная зависимость, наличие тяжелых сопутствующих состояний: тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность (NYHA III-IV класса), хроническая дыхательная недостаточность III степени, выраженное нарушение функции печени, терминальная почечная недостаточность, сахарный диабет с декомпенсацией углеводного обмена.

Обследовано 45 пациентов. Все пациенты соответствовали приведенным критериям включения. Средний возраст больных составил

36,47± 11,42 (16-58 лет). Женщины преобладали (98%). Основные клинические проявления представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СКВ

Показатели	Абс.число	%
Пол: женщины	44	98
Мужчины	1	2
Активность: I	17	37,8
II	14	31,1
III	14	31,1
Наследственность: не отягощена	27	60
Отягощена: по АГ	7	38,8
по ИБС	2	11,2
по иммунным заболеваниям	7	38,8
по АГ и ИБС	2	11,2
Кожный синдром	42	93,3%
Суставной синдром	40	88,8
Васкулиты	24	53,3%
Аллопеция	18	40,0%
Лимфоаденопатия	14	31,1%
Поражение легких, сердца, ЦНС	12	26,7%
Анемия средней и тяжелой степени	35	77,8%

Диагноз СКВ устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ARA, 1990). Степень активности заболевания определяли, используя индексы SLEDAI, SLAM, и ECLAM.

Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых лиц в возрасте от 17 до 45 лет. Средний возраст контрольной группы 31,6+ 8,43 года. Мужчины и женщины (5% и 95% соответственно).

2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью статистической компьютерной программы Statistica 5.9 компании StatSoft(США).

Все клинические признаки были проверены на нормальное распределение. Оценка типа распределения признаков проводилась по

критерию Шапиро-Уилка. При соответствии количественных признаков, закону нормального распределения, с учетом равенства дисперсий выборок (тест проверки равенства дисперсий Левена) использовался параметрический анализ с определением t-критерия Стьюдента для независимых групп. Если распределение признаков отличались от нормального, применялись непараметрические методы для сравнения двух (тест Manna-Whitney U-test) и более (метод Kruskal- Wallis ANOVA) групп. При изучении взаимосвязи признаков использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Для характеристики исследуемых групп в случае нормального распределения признака использовались показатели среднего значения признака (M) в группах, максимального (max) и минимального (min) значения признака в группах, среднего квадратического (стандартного) отклонения (SD), доверительного интервала (CI- 95%; CI + 95%).

Для характеристики исследуемых групп в случае распределения признака, отличающегося от нормального, использовались показатели медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартиля (25-й процентиль и 75-й процентиль) максимального (max) и (min) значения признака в группах.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ СКВ

3.1. Особенности поражения почек у больных СКВ

Оценка мочевого синдрома у больных СКВ. У всех 45 больных СКВ поражение почек проявлялось в виде люпус-нефрита. Синдром артериальной гипертензии встречался в 35,5% случаях, синдром хронической почечной недостаточности в 37,7% случаях. Признаки нарушения функции почек в той или иной степени были зарегистрированы у всех больных люпус-нефритом. Средние значения мочевого синдрома приведены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика мочевого синдрома у больных СКВ

Параметры мочевого синдрома	M±m (n=45)	Колебание показателей
Протеинурия (мг/л)	0,5±0,10	0,02-1,5
Эритроцитурия (п/з)	17,32±1,47	1,0-40,0
Лейкоцитурия (п/з)	7,32±1,4	2,0-18,0

Мочевой синдром у большинства больных СКВ характеризовался умеренной протеинурией (75,5%), умеренной гематурией (73,3%) и лейкоцитурией (73,3%). Ни у одного обследованного больного не зарегистрирован нефротический синдром. В 15,5% случаях люпус-нефрит проявлялся острым нефритическим синдромом, у остальных 38 (84,5%) больных умеренным хроническим нефритическим синдромом.

При оценке мочевого синдрома у больных с люпус-нефритом в зависимости от степени активности волчаночного процесса были получены следующие данные (таблица 3). Отмечалось достоверное увеличение протеинурии у больных СКВ в зависимости от активности процесса (I ст - 0,37±0,04; II ст. - 0,61±0,08, p<0,001). При III ст. увеличение протеинурии не достигало уровня достоверности. Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе гематурии. Достоверного

изменения лейкоцитурии в зависимости от степени активности не зарегистрировано.

Таблица 3. Изменения мочевого синдрома у больных СКВ в зависимости от активности заболевания

Параметры	Акт I	Акт II	Акт III
Протеинурия (мг/л)	0,37±0,04	0,61±0,08**	0,74±0,05**
Эритроцитурия (п/з)	10,71±0,54	20,61±0,41* *	21,31±0,49**
Лейкоцитурия (п/з)	9,53±0,50	7,24±0,46	7,88±0,39

Примечание: ** - $p < 0,001$ при сравнении I степенью активности

Оценка азотистых показателей у больных СКВ.

Нарушения функции почек оценивались по уровню мочевины в плазме крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле Кокрофт-Голда. Средние значения этих показателей у больных СКВ приведены в таблице 4.

Таблица 4. Средний уровень мочевины и СКФ у больных СКВ и группы контроля

Параметры	СКВ (n=45)	Контроль (n=20)	P
Мочевина (ммоль/л)	11,36±1,81	4,3±1,32	<0,001
СКФ (мл/мин)	92,02±5,3	102,6±6,1	≥ 0,05

Как видно из приведенных данных, уровень снижения функции почек был весьма умеренным. Отмечено лишь достоверное повышение уровня мочевины по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

При анализе изменения уровня мочевины и СКФ в зависимости от активности процесса (таблица 5) было отмечено достоверное повышение уровня мочевины при трех степенях активности, достоверного изменения СКФ не получено.

Таблица 5. Средний уровень мочевины и СКФ в зависимости от активности процесса у больных СКВ

Показатели	Акт I (n=17)	Акт II (n=14)	Акт III (n=14)	P		
				I-II; II-III; I-III		
Мочевина (ммоль/л)	5,5±0,4	11,94±1,5	15,6±1,4	**	*	***
СКФ (мл/мин)	92,24±6,1	84,8±11,4	94,8±10,4	-	-	-

Примечание: *** - p<0,001; ** - p<0,01; * - p<0,05; - не достоверно

Данный результат, вероятно, можно объяснить тем, что изменения азотемических показателей связаны с острым процессом в почках, при котором более интенсивно реагирует мочевина, чем креатинин.

При анализе показателей азотемического обмена в зависимости от длительности болезни, были выявлены следующие закономерности (таблица 6).

Отмечалось повышение уровня мочевины у больных в первые 3 года болезни, с последующим его повышением после 5 лет болезни. Вероятно, данные колебания уровня мочевины отражают течение люпус-нефрита - циклическое чередование обострения и ремиссии.

Таблица 6. Средний уровень мочевины и СКФ в зависимости от длительности болезни СКВ

Параметры	До 3-х лет (1 гр.)	3-5 лет (2 гр.)	>5 лет (3 гр.)	P		
				1-2	2-3	1-3
Мочевина (ммоль/л)	9,0±1,08	6,7±1,24	15,84±1,18	-	**	**
СКФ	98,15±5,96	88,9±4,71	77,48±4,94	-	-	*

Примечание: *** - p<0,001; ** - p<0,01; * - p<0,05; - не достоверно

После активного волчаночного процесса, проявляющегося нарушением функции почек с повышением уровня мочевины (M=9,0±1,08), наступает этап ремиссии продолжительностью около 2-х лет с последующим возобновлением активного волчаночного процесса. При этом скорость клубочковой фильтрации - достоверно снижалась лишь у больных с длительностью болезни более 5 лет по сравнению с

контрольной группой. Хочется отметить достаточно плавный характер снижения СКФ у больных люпус-нефритом.

Оценка канальцевых нарушений у больных СКВ.

По степени изменений показателей некоторых электролитов у больных СКВ оценивалась концентрационная функция почек.

В качестве параметров для анализа были выбраны показатели клиренса натрия, клиренса хлора, клиренса калия, клиренса кальция и клиренса мочевины (таблица 7).

Таблица 7. Средний уровень клиренса электролитов у больных СКВ и группы контроля

Показатель (мл/мин)	СКВ (n=45)	Контроль (n=30)	P
Клиренс натрия	0,60±0,11	0,75±0,02	-
Клиренс хлора	1,10±0,14	1,05±0,08	-
Клиренс калия	9,27±0,74	10,3±1,5	-
Клиренс кальция	2,66±0,48	1,5±0,15	**
Клиренс мочевины	8,91±1,32	9,5±0,84	-

Примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; - не достоверно**

Отмечено достоверное повышение клиренса Ca ($p < 0,01$). Среди других показателей достоверных изменений не выявлено. Анализ нарушения клиренса электролитов в зависимости от активности волчаночного процесса достоверных изменений не выявил, лишь клиренс мочевины достоверно повышался при II степени активности ($13,2 \pm 1,47$ мл/мин) по сравнению с I степенью ($6,86 \pm 1,6$ мл/мин, $p < 0,01$). При¹ III степени активности уровень клиренса мочевины достоверно не изменялся. Вероятно, на его показатели, кроме активности, влияют и другие факторы.

При оценке показателей клиренса основных электролитов и мочевины в зависимости от длительности болезни (таблица 8) было отмечено достоверное снижение клиренса хлора, кальция и мочевины при длительности болезни более 5 лет.

Таблица 8. Изменения клиренса электролитов в зависимости от длительности болезни СКВ

Параметры (мл/мин)	До 3-х лет (1 гр.)	3-5 лет (2 гр.)	>5лет (3 гр.)	Р
Клиренс натрия	0,52±0,016	0,54±0,018	0,48±0,02	2-3гр - *
Клиренс хлора	1,09±0,01	0,94±0,05	0,81±0,03	1-2гр - *
Клиренс калия	9,63±0,18	9,8±1,37	8,1±1,23	-
Клиренс кальция	2,86±0,70	2,68±0,23	1,34±0,28	2-3гр - *
Клиренс мочевины	9,96±0,72	9,4±0,43	7,34±0,41	2-3гр - *

Примечание: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; - не достоверно**

Данные результаты свидетельствуют о поражении, в основном, проксимального отдела канальцев, при этом достаточно длительное время концентрационная функция почек остается сохранной.

Был проведен корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей у больных СКВ. Выявлена достоверная отрицательная корреляция возраста больных с уровнем креатинина ($r = -0,94$, $p < 0,001$), что в определенной степени, может свидетельствовать о более тяжелом течении болезни у молодых пациентов.

3.2. Особенности иммунных изменений у больных СКВ

С целью оценки иммунных нарушений при люпус-нефрите были исследованы следующие показатели: провоспалительная активность процесса — фактор некроза опухоли-а (ФНО-а), С-реактивный протеин (СРП).

Таблица 9. Концентрации ФНО-а, СРП при СКВ

Показатели	СКВ (n=45)	Контроль (n=10)	Р
ФНО-а (пг/мл)	11,51±0,37	8,18±0,77	<0,05
СРП (мг/л)	36,04±6,28	9,75±1,58	<0,01

Уровень ФНО-а и СРП в крови, отражающих провоспалительную активность, был достоверно выше контрольных показателей при СКВ ($p < 0,05 - 0,001$).

При оценке изменений иммунных показателей в зависимости от активности СКВ было отмечено достоверное повышение

провоспалительной и воспалительной активности в зависимости от степени волчаночного процесса (ФНО-а и СРП).

Уровень СРП в крови достоверно отличался от контрольной группы при всех степенях активности. Самый высокий титр был зафиксирован при III степени активности. Показатель ФНО-а в крови достоверно повышался лишь при III степени активности СКВ. Это подтверждает участие данных факторов в иммунном процессе волчаночного воспаления.

Таблица 10. Изменение иммунологических показателей при трех степенях активности СКВ

Показатели	Активность СКВ			Контроль 4	P
	I (1)	II (2)	III (3)		
ФНО-а (пг/мл)	10,0±1,2	11,4±4,3	13,7±1, 3	8,2±0,8	3-4<0,05
СРП (мг/л)	35,4±8,9	31,1±6,7	42,6±7, 2	9,8±1,6	1-4<0,05 2-4<0,01 3-4<0,001

Для оценки влияния «фактора времени» на иммунный процесс при СКВ был проведен анализ иммунных показателей в зависимости от длительности болезни.

Таблица 11. Концентрации ФНО-а и СРП у больных СКВ в зависимости от длительности болезни

Показатели	Давность СКВ			Контроль 4	P
	До 3 лет (1)	3-5 лет (2)	Более 5 лет (3)		
ФНО-а (пг/мл)	9,7±1,9	4,8±1,9	17,5±3,3	8,2±0,8	2-4<0,01 3-4<0,001 2-3<0,01
СРП (мг/л)	21,0±4,7	33,5±11,2	53,7±8,6	9,8±1,6	1-4<0,05 2-4<0,01 3-4<0,001 2-3<0,001

Показатели ФНО-а и СРП значительно изменялись. Так, наиболее высокий их уровень отмечался при длительности болезни более 5 лет, а в период от

3 до 5 лет был ниже значений контрольной группы. Эта тенденция, вероятно, отражает цикличность СКВ, с чередованием обострения и ремиссии волчаночного процесса.

3.3. Взаимосвязи клинико-лабораторных с иммунными изменениями поражения почек при СКВ

Оценка показателей ФНО-а, СРП как параметров, отражающих провоспалительную активность болезни при люпус-нефрите позволила выявить следующие взаимосвязи, которых приведены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляционная связь уровни ФНО-а некоторыми показателями у больных люпус нефритом

№	Показатели	Степень корреляции
1	Длительность болезни	+0,62
2	Активность СКВ	+0,76
3	СОЭ	+0,54
4	Мочевина	+0,77
5	Креатинин	+0,76
6	Гемоглобин	-0,62

При исследовании корреляционной взаимосвязи ФНО-а с клинико-лабораторными показателями при СКВ отмечалась достаточно тесная положительная корреляционная связь данных показателей с длительностью болезни, особенно у ФНО-а ($r=+0,62$). Установлены положительные корреляционные связи ФНО-а, СРП с активностью СКВ ($r=+0,54$, $r=+0,42$ соответственно) и СОЭ ($r=+0,76$; $r=+0,44$ соответственно), а также наличие отрицательной связи ФНО-а с уровнем гемоглобина ($r=-0,62$). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее сильные связи активности СКВ отмечались с показателями ФНО-а вероятно, именно они в большей мере отражает остроту воспалительной активности при СКВ.

Что касается показателей функции почек (креатинин и мочевина), то была отмечена положительная, достаточно сильная корреляционная связь ФНО-а с уровнем креатинина ($r=+0,76$; $r=+0,51$ соответственно) и мочевины ($r=+0,77$; соответственно).

Также регистрировались корреляционные связи титра СРП с показателями канальцевых нарушений (клиренсом натрия, клиренсом калия и клиренсом кальция). Однако в этом случае, наиболее сильная связь была зафиксирована у СРП с клиренсом калия ($r=-0,69$) и клиренсом натрия ($r=-0,73$).

Таблица 13. Корреляционные связи СРП с клинико-лабораторными показателями при СКВ

№	Показатели	Степень корреляции
1	Активность СКВ	+0,42
2	СОЭ	+0,44
3	Мочевина	+0,48
4	Креатинин	+0,51
5	Клиренс натрия	-0,73
6	Клиренс калия	-0,69
7	Длительность болезни	+0,34
8	Возраст больных	+0,36
9	Гемоглобин	-0,63

Анализируя провоспалительную активность были зарегистрированы умеренные корреляционные связи СРП с возрастом больных ($r=+0,34$), длительностью болезни ($r=+0,34$) и уровнем гемоглобина ($r=-0,63$).

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

За последние два десятилетия благодаря рациональному использованию кортикостероидных гормонов (КГ) и цитотоксических иммунодепрессантов (ЦИ) удалось значительно улучшить жизненный прогноз больных системной красной волчанкой (СКВ). Патологическим обоснованием для применения ударных доз метилпреднизолона является его способность активно влиять на систему иммунитета и подавлять воспалительные реакции. Один из важнейших эффектов ударных доз КГ — подавление активности нейтрофилов и моноцитов и способность вызывать транзиторную перераспределительную лимфопению. Угнетающее воздействие мегадоз кортикостероидов на функцию В-лимфоцитов приводит к стойкому снижению продукции иммуноглобулинов, а следовательно, и аутоантител, а также к уменьшению образования патологических иммунных комплексов. Из других важных компонентов механизма действия ударных доз КГ заслуживают внимания воздействие на систему цитокинов-интерлейкинов.

Собственно, укоренившийся с начала 80-х годов термин «пульс-терапия» (ПТ) можно использовать только применительно к дозам 15-20 мг МП на килограмм веса тела больного, вводимым внутривенно в течение нескольких дней. При меньшей дозировке МП иммуносупрессивный и модуляционный эффекты препарата в значительной степени утрачиваются. Наиболее распространенным и хорошо сбалансированным препаратом, применяемым для пульс-терапии, является метипред.

Первые сообщения об успешном применении пульс-терапии у больных с волчаночным нефритом относятся к середине 70-х годов. Исходя из мощнейшего противовоспалительного и иммуномодулирующего воздействия ударных доз МП, пульс-терапию следует признать высокоэффективной у больных СКВ с цитопеническим кризом, у больных с яркими внепочечными проявлениями волчанки (поражение кожи, полисерозит, полиартрит).

Однако далеко не во всех случаях классическая ПТ позволяет быстро и надежно решать сложнейшие вопросы лечения в критических ситуациях и прогностически неблагоприятных вариантах течения СКВ. В настоящее время достаточно четко выявляется особая группа риска. В эту группу в первую очередь включаются пациенты с развитием СКВ в подростковом возрасте, быстро прогрессирующим волчаночным нефритом с диффузным поражением клубочкового аппарата и «полулуниями», стойкой артериальной гипертензией и азотемией, быстрым развитием нефротического синдрома в молодом возрасте, церебропатией с судорожным синдромом и комой, поперечным миелитом, геморрагическим пневмонитом, тромбоцитопенией, генерализованным поражением кожи и слизистых оболочек с развитием некрозов, сопровождающихся криоглобулинемией, гипокомплементемией и высоким уровнем антиядерных антител. Огромное значение в оценке жизненного прогноза у этой группы пациентов имеет своевременное назначение патогенетической терапии.

Консервативная терапия с использованием подавляющих доз преднизолона и цитостатиков, назначаемых внутрь, у некоторых больных улучшает клиническую картину, но почти не влияет на жизненный прогноз, особенно в случаях прогрессирующего волчаночного нефрита, церебрального криза и геморрагического пневмонита. Однократное трехдневное применение ПТ МП может за сравнительно короткое время уменьшить клиническую и лабораторную активность при нефротическом синдроме. Однако 5-летняя выживаемость пациентов, как правило, не превышает 60%. Другими словами, ударные дозы МП прекрасно зарекомендовали себя в качестве фактически ургентной терапии, с успехом применяющейся в ситуациях, непосредственно угрожающих жизни пациента, при нарастании симптоматики и в случаях неэффективности или невозможности использования консервативной схемы лечения.

Практически при всех прогрессирующих хронических заболеваниях, в том числе и аутоиммунных, жизненный и социальный прогноз в огромной степени зависит от системного, программного подхода к терапии.

Различные схемы и программы интенсивной терапии у больных СКВ стали появляться уже с середины 80-х годов и сводились к назначению ПТ в ежемесячном режиме в течение полугода. Несколько позже появилась схема программного назначения ПТ в комбинации с циклофосфаном: 1 г циклофосфана может быть добавлен к стандартной пульс-терапии обычно на 2-3-й день лечения или дополнительно к метипреду при ежемесячном режиме. Показанием для комбинированного использования циклофосфана и метипреда является манифестная высокоактивная СКВ с выраженными иммунологическими нарушениями. Программное применение пульс-терапии ЦФ предложила группа исследователей во главе с профессором И.Е. Тареевой. Согласно этой методике, ЦФ вводится внутривенно из расчета 1 г на 1 м² поверхности тела 1-2 раза в месяц в течение года. По сравнению с пероральным назначением ЦФ эта программа позволяет добиться хороших и стабильных результатов более чем у 70% больных с прогрессирующим нефритом. Особенно важным представляется то, что внутривенное введение мегадоз ЦФ оказывает значительно меньшее токсическое воздействие на эпителий мочевого пузыря и костный мозг, практически не вызывая геморрагических циститов и агранулоцитоза.

Нами изучалась эффективность применения пульс-терапии МП и ЦФ у 25 больных СКВ (основная группа). Методика проведения синхронной интенсивной терапии (СИТ) заключалась в следующем: В течение первых 3 дней больным проводились три процедуры пульс-терапии. На каждой процедуре назначался внутривенно 1 г метипреда, второй и третьей процедуре к МП добавлялся 1 г ЦФ. Далее в течение года каждый месяц проводилась одна процедура пульс-терапии с введением 1 г МП и 1 г ЦФ.

Вторая (контрольная) группа больных принимали лечение пероральными ГКС в зависимости от степени активности СКВ: при первой степени 0,5 мг/кг веса, при второй – 0,8 мг/кг веса, при третьей – 1,0 мг/кг веса.

Основу группы составляли молодые женщины, в подавляющем большинстве с небольшим сроком заболевания, с развернутой клиникой СКВ. Почти у каждого пациента наблюдался прогрессирующий волчаночный нефрит, более чем у половины — нефротический синдром, наблюдался распространенный генерализованный васкулит кожи и слизистых оболочек.

После стационарного лечения положительная динамика клинических и лабораторных показателей наблюдалась в обеих группах больных. Проведенный курс стационарного лечения, в первую очередь, сопровождался уменьшением клинических признаков: повседневным снижением температуры тела, уменьшением высыпаний, признаков суставного синдрома, васкулитов (таблица 14)

Таблица 14. Влияние методов лечения на клинические показатели у больных СКВ

Показатели	Всего до лечения	Первая группа 25 больных		Вторая группа 20 больных	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лихорадка	44 (97,8%)	25 (100%)	2 (8%)	19 (95%)	4 (10%)
Кожный синдром	42(93,3%)	22 (88%)	8 (32%)	20 (100%)	14 (70%)
Суставной синдром	40(88,8%)	20 (80%)	5 (20%)	20 (100%)	10 (50%)
Васкулиты	24(53,3%)	14 (56%)	3 (12%)	10 (50%)	4 (20%)
Аллопеция	18(40,0%)	14 (56%)	3 (12%)	4 (20%)	3 (15%)
Лимфоаденопатия	14(31,1%)	9 (36%)	2 (8%)	5 (25%)	2 (10%)
Поражение легких, сердца, ЦНС	12(26,7%)	8 (32%)	2 (8%)	4 (20%)	2 (10%)
Анемия средней и тяжелой степени	35(77,8%)	20 (80%)	8 (32%)	15 (75%)	10 (50%)

По сравнению со второй группой, клиническое улучшение у больных первой группы было более выражено.

Проведенный курс лечения способствовал улучшению ряда лабораторных показателей активности воспаления: СОЭ (до $20,4 \pm 2,1$ мм/ч, $P < 0,05$) и фибриногена (до $2,5 \pm 0,2$ ммоль/л, $P < 0,05$). После лечения у

больных второй группы содержание фибриногена и СОЭ все еще были выше, чем в контрольной группе. Лишь включение в комплекс терапии СИТ способствовало достоверному снижению показателей фибриногена и СОЭ. Следовательно, синхронная интенсивная терапия обладает мощной противовоспалительной активностью.

Клиническое улучшение у больных люпус нефритом сопровождалось снижением интенсивности протеинурии и эритроцитурии (таблица 15). Это способствовало уменьшением отеков лица, рук, тела.

Таблица 15. Влияние методов лечения на параметры мочевого синдрома у больных люпус нефритом

Параметры мочевого синдрома	До лечения	После синхронной интенсивной терапии	После стандартной терапии ГКС
Протеинурия (мг/л)	0,5±0,10	0,2±0,05*	0,3±0,05
Эритроцитурия (п/з)	17,3±1,5	8,0±1,5***	14,0±1,5*
Лейкоцитурия (п/з)	7,32±1,4	2,5±0,4**	5,5±0,54**

Примечание: *-достоверность показателей по сравнению с контролем (P<0,05; P<0,01).

Перед выпиской достоверное улучшение мочевого синдрома – степени протеинурии, эритроцитурии и лейкоцитурии наблюдалось у больных первой группы – после синхронной интенсивной терапии.

Улучшение качественных и количественных показателей мочевого синдрома сопровождалось улучшением функциональной способности почек. Об этом свидетельствовало уменьшение концентрации мочевины и увеличение скорости клубочковой фильтрации (таблица 16).

Таблица 16. Влияние методов лечения на функциональную способность почек у больных люпус нефритом

Параметры мочевого синдрома	До лечения	После синхронной интенсивной терапии	После стандартной терапии ГКС	Контрольная группа
Мочевина (ммоль/л)	11,4±1,8	6,4±0,6	8,3±0,7*	4,3±1,3
СКФ (мл/мин)	92,02±5,3	101,0±5,5	94,0±4,5*	102,6±6,1

Примечание: *-достоверность показателей по сравнению с контролем (P<0,05; P<0,01).

У больных первой группы после лечения показатели содержания мочевины и скорости клубочковой фильтрации от показателей лиц контрольной группы, а у больных второй группы содержание мочевины все еще было высшее, скорости клубочковой фильтрации меньше чем в норме.

В наших исследованиях показатель концентрационной способности почек – клиренс мочевины у больных СКВ оказался пониженным. После лечения наблюдался повышение клиренса мочевины (1 диаграмма).

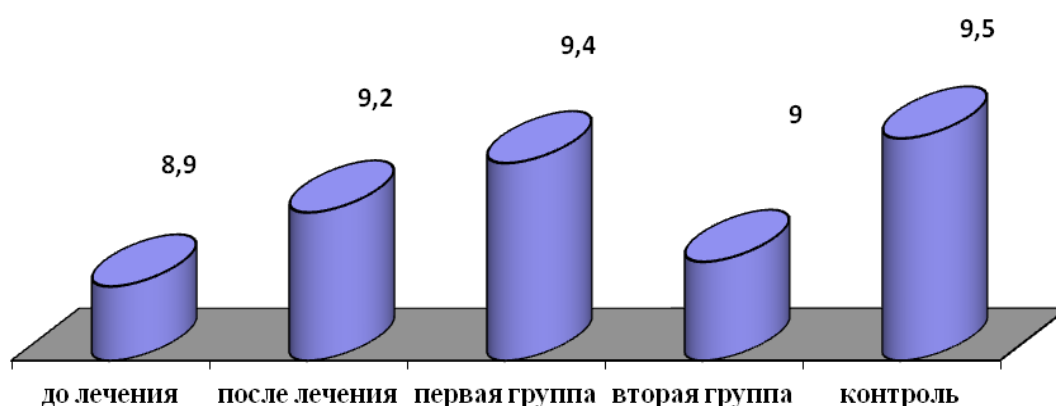


Диаграмма 1. Влияние стационарного лечения больных на показатель клиренса мочевины (мл/мин) у больных СКВ

Высокая клиническая активность сопровождалась значительным снижением уровня ФНО и СРП. После окончания курса в обеих группах больных СКВ было зарегистрировано понижение содержания ФНО и СРП.

Однако, у больных второй группы степень снижения ФНО ($10,5 \pm 0,6$ пг/мл) и СРП ($30,2 \pm 2,3$ мг/л) оказалась статистически недостоверной ($P > 0,5$). Применение курса интенсивной терапии способствовало достоверному снижению ФНО и СРП. Только, у больных второй группы степень снижения ФНО и СРП в была наиболее ощутимой (в 1,25 раза и 1,8 раза, $P < 0,05$ и $P < 0,02$).

Таблица 17. Влияние методов лечения на иммунные изменения у больных люпус нефритом

Параметры мочевого синдрома	До лечения	После синхронной интенсивной терапии	После стандартной терапии ГКС	Контрольная группа
ФНО (пг/мл)	$11,5 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,5$	$10,5 \pm 0,7^*$	$8,2 \pm 0,8$
СРП (мг/л)	$36,0 \pm 6,3$	$20,2 \pm 2,3^*$	$30,2 \pm 3,1^{**}$	$9,8 \pm 1,6$

Примечание: *-достоверность показателей по сравнению с контролем ($P < 0,05$; $P < 0,01$).

Положительный клинико-лабораторный эффект интенсивного лечения отразился и на общих результатах терапии больных (таблица 18). При применении метода СИТ у 72,0% больных результат лечения был оценен как хороший, у 20,0% - как удовлетворительный и у 8% - как мало эффективный. Во второй группе (после курса стандартной терапии ГКС) больных эти результаты были отмечены соответственно у 55,0; 25,0 и 20,0% больных.

**Таблица 18. Оценка эффективности стационарных методов
лечения больных РА**

Показатели		Методы лечения	
		I группа (25 больных)	II группа (20 больных)
Продолжительность лечения, дни		17,6±0,5	21,7±0,8
Результат лечения	2 б	2 (8,0%)	4 (20,0%)
	3 б	5 (20,0%)	5 (25,0%)
	4-5 б	18 (72,0%)	11 (55,0%)

В наших наблюдениях, положительные результаты СИТ, в основном, были получены у больных со средней степенью активности патологического процесса, удовлетворительные – при высокой активности. Неудовлетворительные результаты отмечались у 2 больных с высокой степенью активности патологического процесса и сравнительно длительном течении заболевания.

Курс лечения при применении СИТ составил 17,6±0,5 дней, что в 1,23 раза меньше, чем у больных II группы (P<0,05). Особо следует подчеркнуть, что у половины больных этой группы стандартная терапия, включавшая в себя массивные дозы кортикостероидов и иммунодепрессантов, была неэффективной, а почти трети пациентов адекватная терапия вообще не проводилась.

Наблюдение за этой группой больных по окончании 12-месячной СИТ позволило сделать заключение о ее высокой эффективности. Среди этих пациентов выживаемость составила 90%. Наиболее показательными оказались результаты применения СИТ в группе пациентов, у которых течение волчанки, как правило, приобретает фатальный характер. За весь период наблюдения состояние, близкое к клинико-лабораторной ремиссии, было отмечено у 8 из 12 больных, у 2 пациентов эпизодически наблюдались кратковременные обострения СКВ. Ежедневная доза

преднизолона составляла от 2,5 до 15 мг, у одной пациентки кортикостероиды были полностью отменены. Большинству больных удалось вернуться к нормальной жизни, учебе, посильной работе, некоторые пациентки вышли замуж и 4 пациентки имеют здоровых детей.

Таким образом, программа синхронной интенсивной многомесячной терапии оказывает значительное влияние на клинико-лабораторные проявления и существенно улучшает жизненный и социальный прогноз у больных СКВ с прогностически неблагоприятным вариантом течения. Синхронное назначение ПФ и внутривенное введение ударных доз МП и ЦФ могут использоваться по жизненным показаниям в случаях так называемого волчаночного криза, в случаях с заведомо неблагоприятным долгосрочным жизненным прогнозом — прогрессирующий гломерулонефрит или поражение ЦНС, язвенно-некротический васкулит, острое начало болезни у подростка. В этих ситуациях проведение СИТ 3-4 последовательными процедурами купирует ургентной ситуации, затем требуется проведение длительных программ СИТ.

Нам представляется, что возможности программной СИТ далеко не исчерпаны. Перспективным может оказаться добавление в схему внутривенного иммуноглобулина, моноклональных антител и интерферонов, применение которых способно блокировать образование аутоантител и патологических ЦИК. Весьма актуальным остается индивидуальный подбор программы с более частым (ежемесячным, еженедельным) назначением плазмафереза и ПТ. Особенно важным аспектом, обеспечивающим возможность проведения более длительных и полноценных курсов экстракорпоральных процедур, является внедрение новых технологий обработки плазмы, таких, как каскадная фильтрация и иммуносорбция, применение которых позволяет сводить к минимуму потерю альбумина и селективно удалять из циркуляции патологические аутоантитела и иммунные комплексы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с мультивариабильными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующееся развитием обострений и ремиссий. Часто протекающее с прогрессирующим поражением жизненно важных органов - почек, ЦНС, легких, системы крови и др. [36].

Волчаночный гломерулонефрит является одним из серьезных и прогностически значимых проявлений системной красной волчанки. Даже современные лекарственные препараты не способны полностью контролировать процесс. У 30 % пациентов на фоне ремиссии развиваются обострения, которые приводят к прогрессивной потере почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5, 22, 46, 74].

Люпус-нефрит представляет собой иммунокомплексное заболевание. В его основе лежит зависимый от Т-клеточного иммунитета аутоиммунный ответ на аутоантигены. При этом в качестве аутоантигенов выступают ДНК или нуклеосомы. Стимулируемое последними образование индивидуальных аутоантител с разной реактивностью по отношению к гломерулярным антигенам ведет к различным повреждениям, что и определяет отдельные разновидности болезни. Аутоантитела, образуемые В-клетками, вызывают активацию аутореактивных Т-клеток, которые инфильтруют почки и вызывают васкулит и интерстициальный нефрит [5, 14, 36, 70].

Клинически почечная патология выявляется у 70% больных СКВ, а морфологические изменения еще чаще. Изучение почечных биоптатов показало, что вовлечение почек имеет место практически во всех случаях СКВ [14].

В соответствии с целью исследования: оценить особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой и роль факторов роста в формировании люпус-нефрита на основании комплексных клинико-лабораторных и иммунологических методов. Были

обследованы 45 пациентов, включающих основную группу 45 больных СКВ с люпус-нефритом. Диагноз СКВ устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1990). Степень активности заболевания определяли, используя индексы SLAM, SLEDAI и ECLAM. Чаще регистрировалась минимальная степень активности болезни (37,8%). Большинство пациентов имели длительность болезни до 3 лет и более 5 лет (48,9% - 37,8% соответственно).

Клиническая картина люпус-нефрита многообразна. Выделяют минимальный мочевой синдром, выраженный мочевой синдром с гипертонией, нефротический синдром, часто сочетающийся с гематурией и гипертонией и быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Мочевой синдром чаще проявляется в виде протеинурии и микрогематурии. Артериальная гипертензия встречается в 50% случаев, более чем у половины больных отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушаются также канальцевые функции [140].

При обследовании больных СКВ синдром артериальной гипертензии встречался в 35,5% случаев, а синдром хронической почечной недостаточности в 37,7% случаев. У большинства больных мочевой синдром характеризовался умеренной протеинурией (75,5%) больных, умеренной гематурией (73,3%) больных и лейкоцитурией (73,3%) больных. В 84,5% случаев у пациентов наблюдался умеренный хронический нефритический синдром. Нарушение канальцевой функции встречалось у 42,2% больных. Кроме того, было выявлено достоверное увеличение протеинурии, гематурии и уровня мочевины в зависимости от активности процесса, а достоверного изменения скорости клубочковой фильтрации не получено. Данный результат, вероятно можно объяснить тем, что изменения азотемических показателей связано с острым процессом в почках, при котором более интенсивно реагирует мочевины.

При анализе показателей азотистого обмена в зависимости от длительности болезни было отмечено повышение уровня мочевины у

больных в первые 3 года болезни ($9,0+1,08$ ммоль/л) с последующим повышением после 5 лет болезни ($15,84+1,18$ ммоль/л). Вероятно, данные колебания уровня мочевины отражают течение люпус-нефрита - циклическое чередование обострения и ремиссии. После активного волчаночного процесса в начале болезни, проявляющегося нарушением функции почек и повышением уровня мочевины, наступает этап ремиссии продолжительностью около 2-х лет с последующим возобновлением активности. При этом скорость клубочковой фильтрации достоверно снижалась лишь у больных с длительностью болезни более 5 лет по сравнению с контрольной группой. Хочется отметить достаточно плавный характер снижения СКФ у больных люпус-нефритом.

При оценке показателей клиренса основных электролитов и клиренса мочевины в зависимости от длительности болезни было отмечено достоверное снижение клиренса хлора ($0,81+0,03$ мл/мин), клиренса кальция ($1,34+0,28$ мл/мин) и клиренса мочевины ($7,34+0,41$ мл/мин) при длительности болезни более 5 лет. Полученные результаты свидетельствуют о поражении, в основном, проксимального отдела канальцев, что не противоречит данным литературы. Поскольку реабсорбцию белка осуществляют, главным образом проксимальные тубулярные клетки, то их повреждение оказывается наиболее значимым и играет ведущую роль в развитии тубулоинтерстициальных изменений. Однако концентрационная функция почек остается сохранной достаточно длительное время.

Кроме этого было отмечено изменение данных цитокинов в зависимости от степени волчаночного процесса. Уровень СРП в крови достоверно отличался от контрольной группы при трех степенях активности, хотя по данным литературы СРП является наиболее чувствительным маркером активности патологического процесса при ревматоидном артрите, васкулитах и других хронических воспалительных заболеваниях. При СКВ уровень СРП, как правило, незначительно

повышен или находится в пределах нормы независимо от активности болезни. В данной работе отмечается значительное повышение СРП, что, по - видимому, связано с почечным воспалением. Показатель ФНО-а в крови больных СКВ достоверно повышался лишь притретеи степени активности. Это подтверждает участие описанных факторов в иммунном процессе волчаночного воспаления.

Кроме того установлены положительные корреляционные связи ФНО-а, СРП с активностью СКВ ($r=+0,54$, $r=+0,42$ соответственно) и СОЭ ($r=+0,76$; $r=+0,44$ соответственно), а также наличие отрицательной связи ФНО-а с уровнем гемоглобина ($r=-0,62$). Отмечена положительная, достаточно сильная корреляционная связь ФНО-а с уровнем креатинина крови ($r=+0,76$ соответственно) и мочевины ($r=+0,77$ соответственно).

ФНО-а и СРП значительно изменялись в зависимости от длительности болезни. Так наиболее высокий их уровень отмечался при длительности болезни более 5 лет, а в период от 3 до 5 лет был ниже значений контрольной группы. Это связано, вероятно, с чередованием обострения и ремиссии волчаночного процесса. Наиболее высокий уровень АТ-ДНК отмечался у пациентов до 3 лет болезни, что свидетельствует о наиболее значимой роли данного показателя на ранних сроках патологического процесса. Отмечалась достаточно тесная положительная корреляционная связь данных показателей с длительностью болезни, особенно у ФНО-а ($r=+0,62$).

Нами изучалась эффективность синхронного применения ПФ и пульс-терапии МП и ЦФ у 25 больных СКВ (основная группа). Методика проведения синхронной интенсивной терапии (СИТ) заключалась в следующем: На каждой процедуре назначался внутривенно 1 г метипреда, второй и третьей процедуре к МП добавлялся 1 г ЦФ. Далее в течение года каждый месяц проводилась одна процедура пульс-терапии с введением 1 г МП и 1 г ЦФ. Вторая (контрольная) группа больных принимали лечение пероральными ГКС в зависимости от степени активности СКВ: при первой

степени 0,5 мг/кг веса, при второй – 0,8 мг/кг веса, при третьей – 1,0 мг/кг веса.

Основу группы составляли молодые женщины, в подавляющем большинстве с небольшим сроком заболевания, с развернутой клиникой СКВ. Почти у каждого пациента наблюдался прогрессирующий волчаночный нефрит, более чем у половины — нефротический синдром, наблюдался распространенный генерализованный васкулит кожи и слизистых оболочек.

После стационарного лечения положительная динамика клинических и лабораторных показателей наблюдалась в обеих группах больных. Проведенный курс стационарного лечения, в первую очередь, сопровождался уменьшением клинических признаков: повседневным снижением температуры тела, уменьшением высыпаний, признаков суставного синдрома, васкулитов. По сравнению со второй группой, клиническое улучшение у больных первой группы было более выражено. Синхронная интенсивная терапия обладала мощной противовоспалительной активностью - достоверному снижению показателей фибриногена и СОЭ. Перед выпиской достоверное улучшение мочевого синдрома – степени протеинурии, эритроцитурии и лейкоцитурии наблюдалось у больных первой группы (после синхронной интенсивной терапии).

У больных первой группы после лечения показатели содержания мочевины и скорости клубочковой фильтрации не отличались от показателей лиц контрольной группы, а у больных второй группы содержание мочевины все еще было выше, скорости клубочковой фильтрации меньше чем в норме.

Высокая клиническая активность сопровождалась значительным снижением уровня ФНО и СРП. После окончания курса в обеих группах больных СКВ было зарегистрировано понижение содержания ФНО и СРП.

Положительный клиничко-лабораторный эффект интенсивного

лечения отразился и на общих результатах терапии больных. При применении метода СИТ у 72,0% больных результат лечения был оценен как хороший, у 20,0% - как удовлетворительный и у 8% - как мало эффективный. Во второй группе (после курса стандартной терапии ГКС) больных эти результаты были отмечены соответственно у 55,0; 25,0 и 20,0% больных. Курс лечения при применении СИТ составил $17,6 \pm 0,5$ дней, что в 1,23 раза меньше, чем у больных II группы ($P < 0,05$). Особо следует подчеркнуть, что у половины больных этой группы стандартная терапия, включавшая в себя массивные дозы кортикостероидов и иммунодепрессантов, была неэффективной, а почти трети пациентов адекватная терапия вообще не проводилась.

Наблюдение за этой группой больных по окончании 12-месячной СИТ позволило сделать заключение о ее высокой эффективности. Среди этих пациентов выживаемость составила 90%. Наиболее показательными оказались результаты применения СИТ в группе пациентов, у которых течение волчанки, как правило, приобретает фатальный характер.

Выводы

1. У больных СКВ поражение почек проявляется синдромом артериальной гипертензии (35,5%), хронической почечной недостаточности (37,7%) и мочевым синдромом, который характеризуется умеренной протеинурией и гематурией с увеличением его выраженности в зависимости от степени активности волчанки.

2. У больных СКВ с люпус нефритом, по сравнению с показателями лиц контрольной группы достоверно повышается иммунологические показатели провоспалительной и воспалительной активности - содержание ФНО-а и СРП. Степень повышения ФНО-а и СРП зависит от активности СКВ и наиболее высокий уровень этих показателей отмечается при длительности болезни более 5 лет.

3. Положительные корреляционные связи ФНО-а и СРП с активностью СКВ, СОЭ, а также наличие отрицательной связи ФНО-а с уровнем гемоглобина, подтверждает участие иммунных факторов в формировании волчаночного воспаления почек.

4. Трехдневное применение ПТ МП может за сравнительно короткое время уменьшить клиническую и лабораторную активность при люпус-нефрите, зарекомендовав себя в качестве средства ургентной терапии. Этот метод можно с успехом применять в ситуациях, непосредственно угрожающих жизни пациента, при нарастании симптоматики и в случаях неэффективности или невозможности использования консервативной схемы лечения.

Практические рекомендации

1. Включение в план исследования больных СКВ методов исследования почек (проба Зимницкого с определением относительной плотности мочи, суточный диурез с расчетом коэффициента диуреза, оценка скорости клубочковой фильтрации с помощью формулы Cockcroft-Gault) способствует ранней диагностике люпус-нефрита.
2. У больных СКВ определение фактора некроза опухоли и С-реактивного протеина в сыворотке крови с могут служить контролем для оптимизации и коррекции проводимой патогенетической терапии при люпус-нефрите.
3. Методика проведения годичной пульс-терапии заключается в следующем: в течение трех дней назначался внутривенно 1 г метипреда, а после второй процедуры к метипреду добавлялся 1 г циклофосфамида. Далее в течение года через каждые 3 месяца проводилась одна процедура введения 1 г метипреда и 1 г циклофосфамида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.М и соавт. Клиника — иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. // Научно-практическая ревматология. — 2007. - №1. — С. 9— 14..
2. Алекперов Р. Т., Тимченко А. В., Самсонов М. Ю. и др. Уровень растворимых рецепторов 1 типа фактора некроза опухоли а у больных системной склеродермией. Тер.архив, 2004, 5, 11-15.
3. Альбини Б., Брентъенс Я.Р., Андрее Д.А. Иммунопатология почки. // М. Медицина. - 1982. - 264 с.
4. Аткинс Р.Ж. Гломерулонефриты. // Нефрология и диализ. — 2000. -Т.2. - №4. - С.225-229.
5. Аткинс Р.Ж. Системная красная волчанка: волчаночный нефрит. // Нефрология и диализ. - 2001. - Т. 3. - №1. - С. 84-88.
6. Батюшин М.М., Мационис А.Э., Повилайтите П.Е. и др. Клинико-морф о логический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. // Нефрология и диализ.-2009.-Т.П. -№ 1.-С. 44-49.
7. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Чеботарева Н.В. Мочевые тесты воспаления и фиброза в оценке прогрессирования хронического гломерулонефрита. // Качество жизни. - 2006. - №4. - С. 19-25.
8. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. и др. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли альфа при системной красной волчанке. // Терапевтический архив. - 2002. - Т.74.- №5.-С. 32-34.
9. Васильев В.И., Соловьев С.К., Логвиненко О.А., Насонов Е.П. Успешное применение ритуксимаба при «катастрофическом» течении системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена. // Научно - практическая ревматология. — 2006. — №3. — С. 33 — 37.

10. Батурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. // Нефрология и диализ. — 2002.-Т.4. -№3.-С. 171-181.
11. Власенко М.А., Ромасысо Н.В. Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах. // Украинский терапевтический журнал. - 2002. - №2. - С. 19-24.
12. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО - а у больных ревматическими заболеваниями. // Научно-практическая ревматология. - 2009. - №2. - С. 67-72.
13. Елисеева Л.И., Баранников Е.И., Куринная В.П., Щербинина И.Г. Острый тубулоинтерстициальный нефрит: проблемы диагностики. // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 4. - №2. - С. 125-127.
14. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз. // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5. - №2. - С. 116-122.
15. Захарова Е.В. Роль циклоспорина в лечении волчаночного нефрита. // Нефрология. - 2007. - Т. 9. - №2. - С. 192-197.
16. Захарова Е.В., Епатьева Е.И., Тареева И.Е., Михайлова Н.А. и др. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. // Нефрология и диализ. - 2006. - Т. 8. - №2 - С. 128
17. Захарова Е.В., Михайлова Н.А. Современные подходы к лечению волчаночного нефрита. // Нефрология и диализ. - 2002.-Т. 4.-№2.- С. 82-86.
18. Захарова Е.В., Муравьев О.В., Яковлева И.И., Игнатьева Е.И. Трудности дифференциальной диагностики и лечения случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. // Нефрология и диализ. — 2006. -№ 3. - С. 23-25.
19. Зборовская И.А., Трофименко А.С., Гонтарь И.П. Антителообразование к ДНКазе 1 при системной красной волчанке:

возможный механизм нарушения функции фермента. // Научно — практическая ревматология. -2007.-№3.-С. 64-67.

20. Иванова М.М. Системная красная волчанка. Диагностика и лечение. // Клиническая ревматология. - 1995. - №1. — С. 220.

21. Иванова М.М. ЦНС — люпус: проблемы и достижения (результаты 10 - летнего клинико - инструментального исследования). // Терапевтический архив. - 2001. — Т.73. - №5. - С. 25 - 28.

22. Иванова М.М. Системная красная волчанка в клинической практике. // Рос.журнал кож. и вен. болезней. - 2001. - №2. - С.38-50.

23. Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли альфа: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у мужчин. // Терапевтический архив. - 2006. - Т.78. - №6 — С. 20-24.

24. Картамышева Н.Н., Сергеева Т.В., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Смирнов И.Е., Чумакова О.В. Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом. // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7. - №4. - С. 443-447.

25. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек. // Нефрология и диализ. — 2001. - Т. 3. - №3. — С. 314-317.

26. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 4. - №4. - С. 255-259.

27. Клюквина Н.Г. Дифференциальный диагноз при системной красной волчанке. // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т.14. - № 25. - С. 1829-1836.

28. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки: достоинства, недостатки и возможности

совершенствования. // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15. - №8.-С. 635-641.

29. Козловская Л.В., Бобкова Н.Н., Плиева О.К. и др. Значение исследования в моче молекулярных медиаторов иммунного воспаления и фиброза в почке при хроническом гломерулонефрите. // Терапевтический архив. - 2004. — Т.76. - №9. — С. 84-87.

30. Козловская Н.Л., Захарова Е.В., Зверев Д.В. и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанки. // Нефрология и диализ. - 2007. - Т.9. - №4. - С. 439-446.

31. Команденко М.С., Шостка Г.Д. Основные механизмы развития тубулоинтерстициальных повреждений при болезнях почек. // Нефрология. - 2000.- №1.-С. 10-16.

32. Котовская М.А., Насонов Е.Л. Роль антинуклеосомальных антител при системной красной волчанке. // Научно - практическая ревматология. - 2006. - №4. - С. 80 - 85.

33. Котовская М.А., Соловьев С.К., Никишина Н.Ю., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к нуклеосомам у больных «ранней» системной красной волчанкой. // Научно — практическая ревматология . - 2007. - №4.-С. 41-45.

34. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Фактор некроза опухоли альфа и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение. // Научно-практическая ревматология. - 2005. — №2. — С. 43 - 46.

35. Лосева В.А., Вознесенский Д.Л., Капошко Е.В. Некоторые аспекты клиники и диагностики красной волчанки. // Рос.журнал кож. и вен. болезней. - 2001. - № 4. - С. 9-13.

36. Михайлова Н.А., Захарова Е.В., Ипатьева Е.И., Тареева Е.И., Виноградова О.В. Системная красная волчанка с поражением почек: клиническая характеристика и опыт лечения в нефрологическом

отделении ГКБ им. С.П.Боткина за период с 1991 по 2001гг. // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 4. - №3. - С. 186-191.

37. Мухин Н.А. Комментарии к разделам, написанным Е.М. Тареевым. // Нефрология под редакцией члена-корреспондента РАМН И.Е. Тареевой // М.: Медицина. - 2000. - С. 205-210.

38. Мухин Н.А. Хронические прогрессирующие заболевания почек и современная нефропротективная стратегия - обоснования, возможности и перспективы. // Центрально-азиатский медицинский журнал. — 2004.- приложение №5. - С. 14-21.

39. Мухин Н.А. Признаки, имитирующие активность хронического гломерулонефрита. // Клиническая нефрология. - 2009. - №2. - С. 10-16.

40. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. // Вестник РАМН.- 2005.- №1.-С. 3-8.

41. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция - мишень нефропротекторной терапии при хронических заболеваниях почек. // Терапевтический архив. - 2002. — Т.74. - №6.-С. 5-11.

42. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. Глава I. // М: Наука. - 2001.- 423 с.

43. Насонов Е.И. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. // Терапевтический архив. - 2001. — Т.73. — №8. - С. 43-46.

44. Насонов Е.И. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли - а в ревматологии. // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т.П. - №7. — С. 390-394.

45. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. // Верхняя Волга. - 1999. - С. 515-574.
46. Насонов Е.Л., Котовская М.А. Роль антинуклеосомальных антител при системной красной волчанке. // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 4. - С. 80-84.
47. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Иванова М.М. // Интенсивная терапия ревматических заболеваний. // М.: Мик. - 2001. — С. 3-6.
48. Насонова В.А., Астапенко М.Г. // Клиническая ревматология. - М.: Медицина. - 1989. - С. 143-175.
49. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. // М.: Литтера. - 2003. - 507 с.
50. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Панафилина Т.А., Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О. и др. Роль воспаления в развитии автономной кардиальной дисфункции при системной карсной волчанке. // Научно-практическая ревматология. - 2008. - №6. - С. 4-10.
51. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. // М.: Медицина. - 2002. - Т. 2. - Ч. 2. - 680 с.
52. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. Глава I. // М.: Медицина. - 1995. - 224с.
53. Пальцева Е.М. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек. // Клиническая нефрология. — 2009. - №2. - С.37-42.
54. Паунова С.С. Ангиотензин II — современное представление о патогенезе нефросклероза. // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5. - №4 — С.353-356.
55. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза. // Нефрология и диализ. - 2005. - Т.7. - №2. - С.130-135.
56. Раденска — Лоповок С.Г. Люпус — нефрит. Что нового в морфологической диагностике? // Научно — практическая ревматология. - 2008. - №4. - С. 27 - 30.

57. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. // Терапевтический архив. - 1997.- Т.69. -№12.-С. 87-88.
58. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании хронического гломерулонефрита. // Урология. - 2000. - № 1. — С. 28-30.
59. Рябов С.И. Нефрология. // СПб.: Спец лит. - 2000. - 672 с.
60. Степанец О.В. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли а 55 kDa при ревматоидном артрите. Авт.дисс.к.м.н, М., 2001.
61. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Ремоделирование тубулоинтерстиция и роль нефропротекции в прогрессировании хронических гломерулонефритов. // Нефрология. - 2006. - Т. 10. - № 9. -С. 99-102.
62. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Грушина М.В. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах. // Нефрология. - 2005. - Т. 9. - №3. - С. 75-80.
63. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. // Нефрология. - 2004. - Т. 8. - №3. - С. 89-99.
64. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии. // Нефрология. - 2004. - Т.8. - №3. — С. 7-15.
65. Соловьев С.К. РИТУКСИМАБ: новые перспективы лечения больных СКВ. // Научно-практическая ревматология. — 2008. — приложение №1.- С. 29-33.
66. ---Соловьев С.К., Торгашина А.В. Лечение волчаночного нефрита. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т. 13. - №24. - С. 1623-1626.

67. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите. // Клиническая медицина. - 1987. - №10. — С. 125-129.
68. Тареева И.Е., Андросова С.О. Тубулоинтерстициальные нефропатии. // Нефрология под ред. И.Е. Тареевой. // М: Медицина. - 1995. - Т. 2. - С. 101-109.
69. ---Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю., и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. // Терапевтический архив. - 2000. - Т.72. - №6. - С. 9-14.
70. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. и др. Волчаночный нефрит в середине XX века и в начале XXI века. // Терапевтический архив. - 2001. - Т.73. - №6. - С. 5-10.
71. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. // Нефрология и диализ. - 2006. - Т. 8. - №1. - С. 26-35.
72. Шварц Г. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов. // Врач. - 2004. - №7. - С.49-51.
73. Шилов Е.М. Иммунопатология болезней почек. Нефрология под редакцией члена-корреспондента РАМН И.Е. Тареевой // М.: Медицина. - 2000.-С. 132-144.
74. ---Шилов Е.М. Волчаночный нефрит: стратегия и лечение // Терапевтический архив. — 2006. —Т.78. - №5. - С. 76-85.
75. Шилов Е.М., Андросова С. О. Лекарственное поражение почек. // Врач. -2002.-№6. - С. 47-49.
76. Шилов Е.М., Иванов А.А., Троепольская О.В. Течение и прогноз мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. // Центрально- азиатский медицинский журнал. - 2004. — приложение №5. - С.21-29.
77. Шулутко Б.И. Нефрология. // С-П: Ренкор. - 2002. - 779 с.
78. Шулутко Б.И. Воспалительные заболевания почек. // С-П Ренкор. - 2002. - 178 с.

