

М.О. Колесник¹Т.Є. Журило²І.І. Лапчинська²¹Інститут урології
та нефрології, Київ²Українська військово-
медична академія, Київ

ЛЮПУС-НЕФРИТ: ПАТОМОРФОЗ, КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: системний червоний вовчак, люпус-нефрит, патоморфоз, індекси активності і хронізації, діагностика, лікування.

Резюме. Провідна роль аутоімунних механізмів патогенезу люпус-нефриту (ЛН) підтверджується та уточнюється в дослідженнях останніх років. Описані методи діагностики (пункційна біопсія нирки), скринінг-діагностики (тест на анти-дсДНК-АТ) ЛН. Вперше у вітчизняній літературі описані WHO-класифікація, індекси активності та хронізації ЛН, що визначають прогноз і вибір терапії у нелікованих пацієнтів із системним червоним вовчаком. Детально описані проблеми медикаментозної індукції ремісії та підтримувальної терапії хворих з ЛН з максимальним захистом від побічних ефектів препаратів.

Протягом останніх років значно змінився патоморфоз ураження нирок при системному червоному вовчаку (СЧВ): зросла частота СЧВ у дівчат віком 1 року, частіше хворіють чоловіки молодого працездатного віку (якщо в 1970 р. співвідношення хворих на СЧВ чоловіків і жінок становило 1:25, то зараз воно складає 1:19) (Cameron J.S., 1999). Збільшилася кількість гормонально-резистентних, гормонально-залежних та швидкопрогресуючих форм люпус-нефриту (ЛН), що значно ускладнює лікування хворих (Verden J.H.M., 1997; Cameron J.S., 1999). Серед інфекційних агентів, що призводять до СЧВ, основними на сьогодні вважаються ретровіруси та мікобактерії туберкульозу (Wallace D.H., Hahn V.H., 1993; Lahita R.G., 1998). Підвищилася частота випадків СЧВ внаслідок застосування медикаментів (гідралазину та прокаїнамід) (Walport M.J., 1997).

Провідна роль аутоімунних механізмів у патогенезі ЛН не викликає сумніву (Walport M.J., 1997; Cameron J.S., 1997; 1999; Hahn V.H., 1998). Імунні агрегати, як і компоненти комплементу, наявні в місцях ураження гломерул і в канальцях ²/₃ біоптатів нирок (Kashgarian M., 1994; Churg J. et al., 1995). Головними мішенями аутоантитіл (аутоАТ) є нуклеосоми (Verden J.H.M., 1997) або антигени хроматину, ядерні рибонуклеопротейни і цитоплазматичні рибонуклеопротейни. J.S. Cameron (1999) вважає, що ефекторні механізми ураження нирок (система комплементу, поліморфноядерні лейкоцити, моноцити, цитокіни, ейкозаноїди) при ЛН відрізняються від таких при ідіопатичному гломерулонефриті (ГН). У пацієнтів з ЛН нижчими є титри анти-Ро та анти-La АТ, вищими титри АТ до двохспіральної ДНК (анти-дсДНК АТ), що активують систему комплементу (Kashgarian M., 1994; Verden J.H.M., 1997). Останній факт є патогномнічним для мембранозного ЛН (Verden J.H.M., 1997). Анти-дсДНК-АТ та Sm (Smith)-АТ корелюють з ураженням нирок при СЧВ (Hahn V.H., 1998).

При адекватному лікуванні анти-дсДНК-АТ зникають із циркуляції, а тест на флуоресцентні антинуклеарні АТ (FANA) залишається позитивним, тому його не можна використовувати для диференціювання СЧВ та інших ANCA-позитивних захворювань (Kashgarian M., 1994; Cameron J.S., 1997). АФЛ-АТ спостерігають в ¹/₃ хворих на ЛН, їх титр високо достовірно корелює з наявністю артеріальних, венозних та капілярних тромбозів у нирках, а також ендокардитом Лібмана-Сакса, тромбозами церебральних артерій (Asherson R.A., Cervera R., 1996). При ЛН виявляють АТ проти факторів VIII, IX, XI, XII. Зниженою є продукція активатора плазміногену тканинного типу, концентрація протеїну S, а активність фактора Віллебранда підвищена (Cameron J.S., 1999).

Частота виявлення (%) ураження нирок при СЧВ (Cameron J.S., 1999):

- Протеїнурія - 100
- Нефротичний синдром - 45–65
- Зернисті циліндри в сечі - 30
- Еритроцитурія - 10
- Мікрогематурія - 80
- Макрогематурія - 1–2
- Швидкопрогресуючий перебіг ЛН - 30
- Гостра ниркова недостатність - 1–2
- Артеріальна гіпертензія - 15–50
- Гіперкаліємія - 15
- Канальцеві ураження - 60–80.

Частота виявлення артеріальної гіпертензії при ЛН не відрізняється від такої при СЧВ без ураження нирок (Cameron J.S., 1999). Автор вперше описав гіперкаліємічний канальцевий ацидоз як дебют вовчака.

Серед пацієнтів з ЛН лейкопенія менше за 5000 в 1мкл спостерігається у 50% хворих, тромбоцитопенія - у 25%. Основними причинами тромбоцитопенії J.S.Cameron (1997) вважає секвестрацію тромбоцитів, що беруть участь у «локальному» ДВЗ в нирках, та їх лізис і фагоцитоз при реагуванні з АФЛ АТ та імунними комплексами.

Звичайно для підтвердження діагнозу СЧВ достатньо зробити за допомогою імуноферментного методу аналіз на анти-дсДНК-АТ (Hahn В.Н., 1998). У хворих з «люпусподібними» хворобами з негативними ANCA виявляють дуже невисокий відсоток ураження нирок, хоча більше ніж у 80% пацієнтів відзначають АФЛ-АТ (Asherson R.A., Cervera R., 1996). Відсоток виявлення ANCA залежить також від тесту, що використовувався: за даними класичного Farr-тесту можна діагностувати тільки високий титр ANCA, а імуноферментний метод та Crithidia lucilae кінетопластиновий тест можна застосовувати і для виявлення низьких титрів ANCA (Asherson R.A., Cervera R., 1996). Останні методи, особливо імуноферментний, краще застосовувати для скринінг-діагностики СЧВ (Cameron J.S., 1999). Інтерпретація виявлення ANCA є складною за наявності антиядерних АТ, що можуть симулювати р-ANCA; тоді треба шукати депозити імуноглобулінів та комплементу в уражених гломерулах (Hahn В.Н., 1998). Анти-Sm АТ виявляють тільки у 30% хворих, тому тест вважається низькоспецифічним. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) при СЧВ корелює зі ступенем активності захворювання (Churg J. et al., 1995).

Біопсія нирки показана усім пацієнтам зі змінами в сечі і навіть за наявності порушення функції нирок (Cameron J.S., 1999).

Загальноприйнятою є морфологічна класифікація ВООЗ (WHO) 1995 р.: (Cameron J.S., 1999):

1. Нормальні клубочки.

А. Нормальні за всіма методами дослідження біоптату.

В. Нормальні за даними світлової мікроскопії, але при імуногістології або електронній мікроскопії наявні депозити.

2. Суто мезангіальні зміни.

А. Розширення мезангія або слабка гіперклітинність.

В. Проліферація клітин мезангія.

3. Фокальний сегментарний ГН (асоційований з ураженням мезангія та/або сегментарними епі-мембранозними депозитами).

А. Активні некротизивні зміни.

В. Активні або склерозивні зміни.

С. Склерозивні зміни.

4. Дифузний ГН (мезангіальний/мезангіокапілярний з вираженими субендотеліальними та/або субепітеліальними депозитами).

А. Із сегментарними змінами.

В. З активними некротизивними змінами.

С. З активними та склерозивними змінами.

Д. Зі склерозивними змінами.

5. Дифузний мембранозний ГН.

А. Суто мембранозний ГН.

В. Асоційований зі змінами категорії II (А чи В).

6. Прогресуючий склерозивний ГН.

«Активні» зміни.

А. Гломерулярні:

1. Клітинна проліферація.

2. Порушення цілості стінки капілярів.

3. Поліморфна інфільтрація/каріорексис.

4. Гематоксилінові тільця.

5. Півмісяці, клітинні або фіброклітинні.

6. «Дротяні петлі» (світлова мікроскопія).

7. Гіалінові «тромби».

8. Фібринові «тромби».

9. Сегментарні депозити фібрину.

В. Судинні:

1. Гіалінові (імунокомплексні) депозити.

2. Некротизивний артеріїт.

С. Тубулярна дегенерація та некроз.

Явища склерозу.

А. Гломерулярний склероз.

1. Сегментарний.

2. Мезангіальний.

3. Глобальний.

В. Фіброзні півмісяці.

С. Тубулярна атрофія.

Д. Інтерстиціальний фіброз.

Е. Судинний склероз.

Імуногістологічно в нирках виявляють депозити імуноглобуліну (Ig) G (особливо IgG₁ та IgG₃) та ранні компоненти комплементу (C4, C1q); у деяких пацієнтів домінують IgA та IgM. Іноді в біоптаті нирки знаходять компоненти комплементу B, C5q-9, пропердин, «прошитий» фібрин (особливо при IV класі ЛН за WHO) (Alexopoulos E. et al., 1990). У 50% хворих депозити імунних комплексів розташовані вздовж тубулярної базальної мембрани. Клітинні інфільтрати в інтерстиції містять Т-лімфоцити та моноцити з невеликою кількістю В-лімфоцитів, плазмоцитів та клітин-кіллерів. Інтерстиціальні клітинні інфільтрати при ЛН містять CD8⁺-цитотоксичні Т-лімфоцити в більшій кількості, ніж CD4⁺-Т-лімфоцити, а при первинному ГН в інтерстиції переважають CD4⁺-Т-лімфоцити над Т-моноцитами. В інтерстиціальних інфільтратах знаходять депозити колагену (Alexopoulos E. et al., 1990). Описані випадки розвитку гострої ниркової недостатності на тлі гострого тубулоінтерстиціального нефриту (Alexopoulos E. et al., 1990). В судинах нирки при ЛН знаходять імунні агрегати, гіалінові та незапальні некротизивні зміни, істинний васкуліт з лімфоцитарною та моноцитарною інфільтрацією, внутрішньониркові артеріолярні тромби. Ураження судин при ЛН є поганою прогностичною ознакою. У 0,2% хворих з СЧВ може виявлятися амілоїдоз нирок (Appel G.B., 1994).

Клініко-патологічні кореляції. У нелікованих пацієнтів з ЛН гістологічна форма ЛН є точним предиктором прогнозу. Але на сьогодні дослідники ні в якому разі не вважають, що чим вищим є морфологічний клас ЛН, тим активнішою має бути терапія (Cameron J.S., 1999). Не втратили свого значення результати дослідження, в якому в 60-х роках ХХ ст. було обстежено 68 нелікованих хворих на ЛН без морфологічної верифікації діагнозу. Протягом 5 років у 15 (28%) з них протеїнурія зовсім або майже зникла (Ropes M.W., 1964)!

Протягом останніх 10–20 років досягнуто підвищення актуаріальної виживаності хворих на ЛН. З 1953 р. по 1995 р. актуаріальна виживаність хворих з СЧВ підвищилася з 49 (Tan E.M. et al., 1982)

до 92% (Lahita R.G., 1998), при ЛН - з 44 (Lahita R.G., 1998) до 82% (Walport M.J., 1997), при IV класі ЛН (WHO) - з 17 (Wallace D.H., Hahn B.H., 1993) до 82% (Tan E.M. et al., 1982).

Предикторами поганого прогнозу (Nossent H.C. et al., 1990; 1991; Cameron J.S. 1997) є: вік понад 55 років або до 1 року, чорний колір шкіри, порушення функції нирок, артеріальна гіпертензія, кількість наявних у пацієнта критеріїв СЧВ за АРА і кількість рецидивів. У лікованих пацієнтів практично не спостерігається різниці в прогнозі за класами WHO, хоча окремі предиктори поганого прогнозу - це масивні субендотеліальні відкладення та тубулоінтерстиціальні зміни, а також кількість Т-лімфоцитів і макрофагів в інфільтратах, наявність васкуліту та інтрагломерулярних тромбів. Велике значення мають індекси активності та хронізації ЛН (NIH) (Cameron J.S., 1993):

Індекс активності (ІА):

1. Гіперклітинність - до 24% (+), 25–50% (++) , більше 50% (++++).

2*. Фібриноїдний некроз (каріорексис)(аналогічно (1)).

3*. Клітинні півмісяці (аналогічно (1)).

4. Гіалінові тромби, «дротяні петлі» (аналогічно (1)).

5. Лейкоцитарна інфільтрація (аналогічно (1)).

6. Мононуклеарна інфільтрація (аналогічно (1)).

Індекс хронічного перебігу (ІХП):

1. Склероз гломерул (аналогічно (1)).

2. Фіброзні півмісяці (аналогічно (1)).

3. Інтерстиціальний фіброз (аналогічно (1)).

4. Атрофія каналців (аналогічно (1)).

Підраховують суму очків. * - сума подвоюється. Максимальним ІА є 24, ІХП - 12. Вірогідність збереження функції нирок висока при ІХП менше 3, знижена - при ІХП більше 11, креатиніемії - вище 100 мкмоль/л, кліренсі креатиніну - нижче 60 мл/хв.

Відзначається високодостовірна кореляція прогнозу ЛН з концентрацією комплементу, рівнем анти-дс-ДНК-АТ, анемією, тромбоцитопенією та гіпокомплементацією (Donadio J. V. et al., 1993; Donadio J. V., Glasscock R.T., 1995; Lochhead K.M., Pirsch J., 1996).

При лікуванні хворих на ЛН перед лікарем постають 2 основні проблеми:

1. Індукція ремісії при важкому активному перебігу захворювання;

2. Підтримувальна терапія СЧВ з максимальним захистом від побічних ефектів препаратів.

Терапія індукції ремісії. При ЛН середньої важкості (WHO - класи II, III, V, протеїнурія < 3,5 г в добу, непорушена функція нирок) проводять лікування преднізолоном (10–15 мг/добу), до якого у разі підвищення рівня креатиніемії додаються азатиоприн у дозі 2 мг/кг на добу (Felson D.T., Anderson J., 1994).

При важкому активному ЛН (WHO - III, IV класи, нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність (ХНН)+артеріальна гіпертензія) починають терапію з внутрішньовенного введення метипреду в дозі 1 г на добу 3 доби поспіль, а потім

призначають перорально 10–15 мг преднізолону щоденно та циклофосфамід (ЦФ) у дозі 1–3 мг/кг на добу перорально (залежно від рівня креатиніемії). Через 12 тиж пацієнта переводять з ЦФ на азатиоприн (2 мг/кг на добу). Терапія індукції ремісії триває 12–16 тиж (Bansal V.K., Beto J.A., 1997). Якщо є ознаки васкуліту, проводять 7–10 сеансів плазмаферезу з ексфузією 3–4 л плазми за сеанс через день (Lewis E.J. et al., 1992; Euler H.H. et al., 1998).

Основними побічними ефектами пульс-доз преднізолону є аритмія, тромбоз, гіпертонічний криз та психоз (West S.G., 1994).

Деякі дослідники (Cameron J.S., 1993; Felson D.T., Anderson J., 1994; Bansal V.K., Beto J.A., 1997) вважають, що при ЛН краще застосовувати пульс-دوزи ЦФ, який є могутнішим інгібітором В-клітин і утворення аутоАТ, ніж азатиоприн. Недоліком ЦФ є дуже швидкий метаболізм.

Роль плазмаферезу в лікуванні хворих на ЛН не доведена. Не спостерігали різниці при лікуванні хворих на ЛН з включенням в схему терапії плазмаферезу та без нього, але кількість хворих в цих дослідженнях була недостатньою, тому не можна однозначно заперечувати позитивний вплив цієї процедури на перебіг ЛН (Lewis E.J. et al., 1992; Euler H.H. et al., 1998). Слід обов'язково включати плазмаферез в програму лікування хворих з криоглобулінемією, гемолітико-уремічним синдромом та васкулітом (Cameron J.S., 1999).

Підтримувальна терапія. Найбільш поширеною схемою є пероральний прийом преднізолону в добовій дозі 5–15 мг. Результати альтернуючого та щоденного прийому глюкокортикостероїдів не порівнювали. Альтернуючі схеми застосовують частіше у дітей. Деякі автори рекомендують призначати пульс-دوزи метилпреднізолону 1 раз на місяць, але їх ефективність та безпека не доведені (Appel G.V. et al., 1994). Серед побічних ефектів тривалого прийому глюкокортикостероїдів слід відзначити: кушінгоїдний синдром, остеопороз, виразки травного тракту з кровотечами, катаракта, стероїдний діабет. Мінімальні побічні ефекти зареєстровані при застосуванні дефлазокорту (Austin H.A. III et al., 1996; Ponticelli C., 1997).

Багато авторів вважають, що для підтримувальної терапії хворих на ЛН краще застосовувати цитостатики разом з глюкокортикостероїдами (Felson D.T., Anderson J., 1994; Bansal V.K., Beto J.A., 1997). ЦФ краще призначати у вигляді пульс-доз 1 раз на місяць (Austin H.A. III et al., 1996; Steinberg A.D., Steinberg S.C., 1998). Однак деякі автори (Balow J.E. et al., 1994) вважають, що тривале застосування ЦФ прискорює прогресування гломерулосклерозу. Крім того, ЦФ не можна призначати перорально курсом більше ніж на 12 тиж (висока частота розвитку геморагічного циститу та гіпогонадізму) (Voumpas D.T. et al., 1993). На відміну від перорального застосування ЦФ, азатиоприн при прийомі *per os* у добовій дозі 2–2,5 мг/кг значно підвищує актуаріальну виживаність пацієнтів з ЛН (Ginzler E. et al., 1995; Cameron J.S., 1997),

хоча при його застосуванні іноді спостерігається макроцитоз, а прийом препарату у високих дозах призводить до лейкопенії. Тому J.S. Cameron (1999) рекомендує індукувати ремісію за допомогою пульс-доз ЦФ, а потім (через 12–16 тиж) переводити хворого на азатіоприн, який рідко призводить до інфекційних ускладнень, не є онкогенним, гепато- та панкреатотоксичним. Хлорамбуцил має вищу онкогенність та гонадотоксичність, ніж азатіоприн (Ginzler E. et al., 1995), а найбезпечнішим із цитостатиків автори поки що називають мікофенолову кислоту, але це твердження є попереднім за відсутності результатів рандомізованих багатоцентрових досліджень його ефективності при ЛН (Cameron J.S. et al., 1999).

Для підтримувальної терапії абсолютно придатним є циклоспорин А в середній добовій дозі 5 мг/кг - препарат, який впливає на експансію Т-хелперів через інгібіцію синтезу інтерлейкіну-2. Але він виявляє багато побічних ефектів (нефро- та гепатотоксичність, еритроцитоз, артеріальна гіпертензія та ін.) і потребує ретельного контролю концентрації в крові (Ponticelli C., 1997).

Механізм позитивної дії внутрішньовенних введень гаммаглобуліну (Lin C.-Y. et al., 1989; Becker B.N. et al., 1995) поки що невідомий. Існують різні дози та схеми застосування препарату. Лікування триває від 6 міс до 1 року. Часто спостерігаються рецидиви. Іноді після курсу лікування гаммаглобуліном у пацієнтів спостерігається транзиторне погіршення функції нирок.

До нових форм імунологічної інтервенції при ЛН належать: тотальне опромінення лімфовузлів з наступною мінімальною імуносупресією (виявляє дуже мало побічних ефектів, не застосовують лише у дітей); моноклональні АТ та молекулярні блокатори для переривання специфічних елементів імунної відповіді (Kalden J.R., 1999). Крім того, є роботи щодо застосування при ЛН індометацину (висока частота розвитку інтерстиціального нефриту), інгібіторів тромбоксантинтетази або антагоністів рецепторів до тромбоксану, антималярійних препаратів, риб'ячого жиру (Kalden J.R., 1999).

Для моніторингу стану імунної системи під час лікування використовують імуноферментний тест на анти-дсДНК-АТ та визначають рівень компонентів комплементу (Ginzler E. et al., 1998).

Отже, якщо ще 30 років тому прогноз ЛН був несприятливим або сумнівним, то зараз він значно поліпшився завдяки ранній діагностиці СЧВ, адекватному лікуванню та профілактиці загострень ЛН. І все ж вибір оптимальної схеми індивідуалізованої терапії є життєво важливим для пацієнта, оскільки кожне загострення ЛН загрожує розвитком та невинним прогресуванням ХНН.

ЛІТЕРАТУРА

- Alexopoulos E., Cameron J.S., Hartley B.H.** (1990) Lupus nephritis: Correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Intern.*, 37: 100–109.
- Appel G.B., Pirani C.L., D'Agati V.** (1994) Renal vascular complications of SLE. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 4: 1499–1515.

- Asherson R.A., Cervera R.** (1996) The antiphospholipid syndrome. Boca Raton, CRC Press, p. 234.
- Austin H.A. III, Klippel J.H., Balow J.E.** (1996) Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl. J. Med.*, 314: 614–619.
- Balow J.E., Austin H.A., Muenz L.R.** (1994) Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *New Engl. J. Med.*, 311: 491–495.
- Bansal V.K., Beto J.A.** (1997) Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Amer. J. Kidney Dis.*, 29: 193–199.
- Becker B.N., Fuchs H., Hakim R.** (1995) Intravenous immunoglobulin in the treatment of patients with SLE and end-stage renal disease. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 5: 1745–1750.
- Berden J.H.M.** (1997) Lupus nephritis (nephrology forum). *Kidney Intern.*, 52: 538–558.
- Boumpas D.T., Austin H.A. III, Yarboro C.H.** (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with SLE receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann. Intern. Med.*, 119: 366–369.
- Cameron J.S.** (1993) What is the role of long-term cytotoxic agents in the treatment of lupus nephritis? *J. Nephrol.*, 6: 172–176.
- Cameron J.S.** (1997) SLE. In: *Immunologic Renal Disease*, ed. by Nielson E.G., Couser W.G., Philadelphia, Lippincott-Raven, p. 1055–1094.
- Cameron J.S.** (1999) Clinical presentation of lupus nephritis. In: *Lupus Nephritis*, ed. by Lewis E.J., Korbet S., London, Oxford University Press, p. 234.
- Cameron J.S.** (1999) Lupus nephritis. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 10: 413–424.
- Churg J., Bernstein J., Glassock R.J.** (1995) *Renal Disease*. Ikgu-Shoin, Tokyo, p. 151–179.
- Donadio J.V., Glassock R.J.** (1995) Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *J. Nephrol.*, 6: 172–176.
- Donadio J.V., Hart G.M., Holley K.E.** (1993) Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Lupus*, 4: 109–115.
- Euler H.H., Zeuner R.A., Teske E.** (1998) A randomised trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: Design of LPSG trial. *Int. J. Artif. Org.*, 14: 639–646.
- Felson D.T., Anderson J.** (1994) Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *New Engl. J. Med.*, 311: 1528–1533.
- Ginzler E., Diamond H., Kaplan D.** (1998) Computer analysis of factors influencing frequency of infection in SLE. *Arthr. Rheum.*, 21: 37–44.
- Ginzler E., Sharon E., Diamond H.** (1995) Long-term maintenance therapy with azathioprine in SLE. *Arthr. Rheum.*, 18: 27–34.
- Hahn B.H.** (1998) Antibodies to DNA. *New Engl. J. Med.*, 338: 1359–1368.
- Kalden J.R.** (1999) Experimental approaches to the treatment of SLE. *Sem. Clin. Immunol.*, 12: 25–30.
- Kashgarian M.** (1994) Lupus nephritis: Lessons from the path. *Lab. Kidney Int.*, 45: 928–934.
- Lahita R.G.** (1998) *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, Academic Press: 467.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.-P.** (1992) A controlled trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus. *New Engl. J. Med.*, 326: 1373–1379.
- Lin C.-Y., Hsu H.-C., Chaing H.** (1989) Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma-globulin. *Nephron*, 53: 303–310.
- Lochhead K.M., Pirsch J.D.** (1996) *Kidney Intern.*, 49: 512–517.
- Nossent H.C., Swaak T.J.C., Berden J.H.M.** (1990) Analysis of SLE activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Amer. J. Med.*, 89: 169–170.
- Nossent H.C., Swaak T.J.C., Berden J.H.M.** (1995) SLE after renal transplantation: Patients and graft survival and disease activity. *Ann. Intern. Med.*, 114: 183–188.
- Ponticelli C.** (1997) Treatment of lupus nephritis: The advantages of a flexible approach. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 12: 2057–2059.
- Ropes M.W.** (1964) Observations of the natural history of disseminated lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 43: 387–391.
- Steinberg A.D., Steinberg S.C.** (1991) Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. *Arthr. Rheum.*, 34: 945–950.
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F.** (1992) The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthr. Rheum.*, 25: 1276–1282.
- Wallace D.H., Hahn B.H.** (1993) *Dubois Lupus Erythematosus*, 4-th Ed., Baltimore, Lea&Febiger.

Walport M.J. (1997) The pathogenesis of SLE. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd ed., edited by Davison A.M., Cameron J.S., Kerr D.N.S., London, Oxford University Press, p. 917–935.

Ward L.A., Jelveh Z., Feinfeld D.A. (1994) Recurrent membranous lupus nephritis after renal transplantation: A case report and review of the literature. *Amer. J. Kidn. Dis.*, 23: 326–329.

West S.G. (1994) Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis. Clin. North. Amer.*, 20: 129–130.

ЛЮПУС-НЕФРИТ: ПАТОМОРФОЗ, КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

**Н.А. Колесник, Т.Е. Журило,
И.И. Лапчинская**

Резюме. Ведущая роль аутоиммунных механизмов патогенеза люпус-нефрита (ЛН) подтверждается и уточняется в исследованиях последних лет. Описаны методы диагностики (пункционная биопсия почки), скрининг-диагностики (тест на анти-ds-ДНК-АТ) ЛН. Впервые в отечественной литературе описаны WHO-классификация, индексы активности и хронизации ЛН, определяющие прогноз и выбор терапии у нелеченых пациентов с системной красной волчанкой. Детально описаны проблемы медикаментозной индукции ремиссии и поддерживающей терапии больных с ЛН с максимальной защитой от побочных эффектов препаратов.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, патоморфоз, индексы активности и хронизации, диагностика, лечение.

LUPUS NEPHRITIS: PATHOMORPHOSIS, PROGNOSTIC CRITERIES, THE CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**M.O. Kolesnyk, T.E. Zhurilo,
I.I. Lapchynska**

Summary. The main role of autoimmunity mechanisms of lupus nephritis pathogenesis is proved and defined with investigations of last years. The methods of diagnostics (renal biopsy), screening-diagnostics (test for anti-ds-DNA-AT) of lupus nephritis are described. For the first time in the home literature WHO-classification, the indexes of activity and chronicity of lupus nephritis are described. These indexes determinate the prognosis of the disease and of its treatment in untreated patients with system lupus erythematosus (SLE). The problems of medicamentous induction of remission and supportive therapy of lupus nephritis with maximal defence from adverse effects of drugs.

Key words: SLE, lupus nephritis, pathomorphosis, indexes of chronicity and activity, diagnostics, treatment.

Адреса для листування:

Лапчинська Інна Ігорівна
03049, Київ, вул. Курська, 13А
Українська військово-медична академія

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Псевдонепроходимость кишечника при СКВ: нечастое, но важное проявление болезни

Mok M.Y., Wong R.W.S., Lau C.S. (2000) *Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. Lupus*, 9: 11–18.

Мы сообщаем о шести больных СКВ с признаками псевдонепроходимости кишечника (ПНК), а также представляем обзор 12 подобных случаев, изложенных в английских источниках. ПНК представляет собой наличие признаков кишечной непроходимости (отсутствие кишечных шумов, множественные уровни жидкости на рентгенограмме органов брюшной полости), без органической обструкции, что подтверждено во время хирургического вмешательства или с помощью дополнительных методов исследования. Другие клинические характеристики включали симптомы самого заболевания, данные серологического и гистологического исследования, программы лечения и исход болезни.

Все 18 пациентов (16 женщин, 2 мужчин) соответствовали классификационным критериям ACR для СКВ. Кроме ПНК, у пациентов обнаружены другие симптомы и синдромы СКВ, которые включали гломерулонефрит (n=7), тромбоцитопению

(n=5), поражение ЦНС (n=3). Признаков системной склеродермии или overlap-синдрома не обнаружено. Явления ПНК появились в возрасте 15–47 лет (средний возраст – 29 лет). В 9 случаях ПНК была первым проявлением СКВ. По нашим данным, анти-Ro-антитела были позитивными у 5 из 6 больных, анти-RNP-антитела – у 1 из 6 больных. У всех 6 наблюдаемых нами пациентов отмечены все характерные для СКВ изменения при серологическом анализе крови. Для лечения 17 из 18 больных использовали системно глюкокортикостероиды в высоких дозах, у 1 пациента локальное применение адрено-кортикотропного гормона оказалось эффективным. У 6 из 18 больных использовали азатиоприн в качестве поддерживающей терапии. В 12 из 18 случаев ПНК сочеталась с двусторонним уретрогидронефрозом. У этих пациентов наблюдали явления дизурии при отрицательных результатах посева мочи.

В заключение следует отметить, что ПНК нечастое, но важное проявление СКВ. Сопутствующий ПНК уретрогидронефроз предполагает нарушение функции гладкомышечных клеток вследствие нарушения нервной регуляции, возможно обусловленной вторичным васкулитом. При СКВ важным моментом является ранняя диагностика и лечение ПНК.