

Думан В.Л., Чернышева Н.В., Павлюкевич М.В.

Влияние иммуносупрессивной терапии преднизолоном и циклофосфамидом на отдалённый почечный прогноз при волчаночном нефрите с нефротическим синдромом

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, г. Екатеринбург

Duman V.L., Chernysheva N.V., Pavlyukevich M.V.

Influence immunosuppressive therapy with prednisolone and cyclophosphamide on the distant weather in kidney lupus nephrotic syndrome

Резюме

С целью оценки эффективности лечения различными дозами преднизолона и циклофосфамида и продолжительности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на почечную выживаемость у больных волчаночным нефритом (ВН) с нефротическим синдромом (НС) было ретроспективно исследовано 35 пациентов (3 мужчин и 32 женщины). Для верификации СКВ определялись LE-клетки, антитела к односпиральной ДНК и антиядерные а/т. У 12 пациентов с ВН был верифицирован морфологически. При развитии НС все пациенты получали ГКС (преднизолон) per os. Кроме того, у 26 пациентов дополнительно к ГКС входил также циклофосфамид. В результате исследования было выявлено, что сохраненная функция почек в дебюте НС и быстрое достижение ремиссии отказывают положительное влияние на отдаленный почечный прогноз. Активная терапия преднизолоном в первые 3 месяца поддерживающей терапии способствуют длительному сохранению СКФ, и циклофосфамид оказывает положительное влияние на течение ВН с НС позволяет в течение 20 лет сохранять функцию почек.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, преднизолон, циклофосфамид

Summary

In order to evaluate the effectiveness of treatment with different doses of prednisolone and cyclophosphamide and the duration of immunosuppressive therapy (IST) on renal survival in patients with lupus nephritis (LN) with nephrotic syndrome (NS) were retrospectively studied 35 patients (3 men and 32 women). For verification SLE determined LE-cell antibodies to single-stranded DNA and anti-nuclear antibody. In 12 patients with LN was verified morphologically. With the development of NS all patients received corticosteroids (prednisolone) per os. In addition, 26 patients entered in addition to corticosteroids and cyclophosphamide. The study revealed that the preserved renal function at the onset of NS and rapid remission denied a positive impact on remote renal prognosis. Active therapy with prednisolone in the first 3 months of maintenance therapy contribute to long-term preservation of glomerular filtration rate, and cyclophosphamide has a positive effect on the course of LN with NS allows to preserve renal function for 20 years.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, prednisolone, cyclophosphamide

Введение

Поражение почек является одной из наиболее серьезных проблем системной красной волчанки (СКВ). Несмотря на значительные успехи в лечении больных СКВ, терапия волчаночного нефрита (ВН) остается одной из труднейших задач. Даже после внедрения в широкую практику глюкокортикоидных препаратов (ГКС) и цикло-

фосфамида (ЦФ) поражение почек остается одной из главных причин летальности [1]. Терминальная стадия почечной недостаточности (ХПН) может развиваться в течение 5 лет у 11–50% больных [2,3]. За последние годы появилось немало серьезных исследований, целью которых была оптимизация дозировки, длительности лечения, методов введения и комбинаций ЦФ и ГКС в терапии ВН [4].

До настоящего времени ЦФ, видимо, остается наилучшим средством для сохранения в течение длительного периода функции почек у больных прогрессирующим ВН. Наиболее достоверная и полная информация об эффективности различных дозировок и режимов терапии ЦФ содержится в работах исследователей Национального Института здоровья [5]. По данным Voupras D.T. et al. (1992), внутривенное введение ЦФ оказалось более эффективным, чем пульс-терапия метилпреднизолоном (МП), а более длительный курс ЦФ (до 30 месяцев) в большей степени способствовал предотвращению обострения ВН, чем короткий курс (6 месяцев) [6]. Более длительное наблюдение позволило установить, что комбинирование ударных доз ЦФ и МП превосходит по эффективности не только моно-пульс МП, но и моно-пульс ЦФ. В то же время эта комбинация не увеличивает риск развития побочных эффектов [7].

Однако назначение ЦФ внутрь сдерживается повышением токсичности, связанным с увеличением кумулятивной дозы (до 70 г) и нарастанием частоты таких побочных эффектов, как малигнизация и геморрагический цистит [8].

До настоящего времени неизвестна оптимальная длительность лечения ВН циклофосфамидом. В одном из исследований [6] длительный курс в/в инфузий ЦФ оказался значительно эффективней короткого. Однако более длительный курс ассоциировался с повышением риска развития побочных эффектов.

В то же время в одном из более поздних исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности и переносимости различных режимов терапии ЦФ, было показано, что короткий курс (6 инфузий по 500 мг через 2 недели) по сравнению с длительным (8 инфузий по 1000 мг за 12 мес.) оказывал более благоприятное воздействие на течение ВН при уменьшении частоты побочных реакций [9]. Таким образом, вопрос о продолжительности лечения ЦФ, пути введения и дозе остается открытым.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности лечения различными дозами преднизолона и ЦФ и продолжительности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на почечную выживаемость у больных волчаночным нефритом с нефротическим синдромом (НС).

Материалы и методы

Для выявления факторов, влияющих на функциональное состояние почек при волчаночном нефрите (ВН) с нефротическим синдромом (НС), ретроспективно оценен почечный прогноз у 35 пациентов (3 мужчин и 32 женщины), которые находились на диспансерном наблюдении Городском ревматологическом центре и Городском нефрологическом центре ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга. Возраст исследуемых на момент развития НС составлял от 15 до 54 лет (28,6±9,1). Для верификации СКВ определялись LE-клетки, антитела (а/т) к односпиральной ДНК и антиядерные а/т. У 12 пациентов ВН был верифицирован морфологически: у 2-х больных – III и у 10-ти – IV класс в соответствии с классификацией ВОЗ 1982 года,

одобренная Международным обществом нефрологов в 2004 году. Продолжительность наблюдения варьировала от 1 до 31 года (8,9±1,1).

У 19 пациентов ВН сразу же дебютировал НС, у остальных 16 в начале заболевания имел место изолированный мочевого синдром (ИМС), а НС присоединился у 8 больных через 6–24 месяца, у 3-х – через 36–48 месяцев и у 5 пациентов через 120–180 месяцев. Критерием НС служили суточная протеинурия $\geq 3,5$ г/сутки и гипопротенинемия (< 65 мл/моль/л). Для оценки активности иммунного воспаления определялся уровень фибриногена, иммуноглобулинов (Ig A, M, G), титр комплемента по 50% гемолизу (CH50), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, которая определялась по формуле СКД-ЕРІ (2011 г) на основании уровня креатинина крови. Критерием ХПН было снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (3-я ст. ХБП).

При развитии НС все пациенты получали ГКС (преднизолон) в дозе от 0,27 до 1,66 мг/кг/сутки (0,75±0,27) per os. Кроме того, в иммуносупрессивную терапию (ИСТ) у 26 пациентов дополнительно к ГКС входил также циклофосфамид (ЦФ) в/в по 100–200 мг 1 раз в 1-3 дня.

У всех пациентов была достигнута полная ремиссия в сроки от 3 до 84 месяцев (16,5±2,4). За полную ремиссию принимали состояние больного, когда суточная протеинурия (СБМ) была $\leq 1,0$ г, а общий белок крови (ОБК) 65 г/л. Для статистических расчетов использовали пакет программ SPSS 11.5. Использовали t-тест для двух независимых выборок. Для выявления влияния отдельных факторов на сроки достижения ремиссии применяли монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank).

Результаты и обсуждение

В дебюте НС СКФ < 60 мл/мин наблюдалась у 19 больных, у 12 исследуемых в пределах 60–89 мл/мин и только у четырех ≥ 90 мл/мин. В момент достижения ремиссии через 3–84 месяца (16,5±2,4) имело место значительное улучшение функционального состояния почек: СКФ < 60 мл/мин имела место только у одного пациента, у 25 исследуемых СКФ была в пределах 60–89 мл/мин и у 9 исследуемых ≥ 90 мл/мин. При последнем посещении через 1–31 год (8,9±1,1) у 6 больных СКФ была менее 60 мл/мин, у 16 в пределах 60–89 мл/мин и у 13 ≥ 90 мл/мин.

Из 6 пациентов, у которых при последнем осмотре имела место почечная недостаточность, в дебюте НС у 5 исследуемых СКФ была ниже 60 и только у 1 составила 70 мл/мин. После достижения ремиссии функция почек улучшилась у 5 больных (СКФ=65–80 мл/мин), а у одного оставалась 35 мл/мин.

Для уточнения причин, влияющих на почечную выживаемость, оценена роль ряда независимых факторов. Данные представлены в таблице (Таблица 1).

Не выявлено влияния суточной потери белка, уровня фибриногена иммуноглобулинов, комплемента в начале ремиссии на отдаленный почечный прогноз. Функцио-

Таблица 1. Влияние некоторых независимых факторов на функциональное состояние почек у больных волчаночным нефритом с нефротическим синдромом.

Факторы	Группы	p	Влияние
1.СКФ в дебюте НС (мл/мин)	1. СКФ \geq 60 (n=16) 2. СКФ \leq 59 (n=19)	0,0224	влияла
2.Сроки достижения полной ремиссии (месяцы)	1. \leq 12 (n=21) 2. \geq 20 (n=10)	0,0392	влияли
3.Средняя поддерживающая доза преднизолона (мг/кг/сутки)	1. \leq 0,21 (n=12) 2. \geq 0,29 (n=17)	0,0401	влияла
4.НДГКС за 1+2+3 месяца ремиссии (мг/кг)	1. \leq 22 (n=13) 2. \geq 29 (n=12)	0,0458	влияла
5.Общая НДЦФ (мг/кг)	1. \leq 210 (n=16) 2. \geq 280 (n=16)	0,0288	влияла
6.НДЦФ при поддерживающей терапии (мг/кг)	1. $<$ 27мг/кг (n=10) 2. \geq 115 мг/кг (n=15);	0,0096	влияла
7.Длительность поддерживающей терапии ЦФ (месяцы)	1. \leq 6 (n=13) 2. \geq 8 (n=22);	0,0169	влияла
8.Суточная потеря белка в начале ремиссии (г)	1. \leq 0,3 (n=16) 2. \geq 0,5 (n=19)	0,5823	не влияла
9.Уровень фибриногена в начале ремиссии (г)	1. \leq 4,0 (n=27) 2. \geq 4,1 (n=8)	0,6760	не влияла
10.Уровень IgA (г/л)	1. \leq 2,4 (n=21) 2. \geq 2,5(n=14)	0,1842	не влияла
11.Уровень IgM (г/л)	1. \leq 1,6 (n=10) 2. \geq 1,9 (n=20)	0,8448	не влиял
12.Уровень СН ₅₀ (усл. ед.)	1. \geq 45 (n=21) 2. $<$ 42 (n=11)	0,9743	не влиял

нальное состояние почек в дебюте НС, сроки достижения ремиссии, НДГКС за первые 3 месяца ремиссии, средняя поддерживающая доза ГКС, длительность поддерживающей терапии (ПТ) ЦФ, НДЦФ при ПТ и общая НДЦФ достоверно оказывали влияние на функциональное состояние почек.

При оценке влияния функции почек в дебюте НС на отдаленный почечный прогноз в первую группу вошли пациенты со СКФ \geq 60 мл/мин (n=16), во вторую – боль-

ные с СКФ \leq 59 мл/мин (n=19). СКФ в дебюте НС оказывала достоверное влияние на отдаленный почечный прогноз (рис.1). Так в сроки 5, 10, 15 и 22 года у всех больных 1-й группы расчетная СКФ превышала 60 мл/мин, в то время как во 2-й группе только у 92,3 \pm 7,4%, 70,3 \pm 14,8%, 46,9 \pm 21,5% и 23,4 \pm 19,8% (p=0,0224).

При оценке влияния сроков достижения ремиссии на отдаленный почечный прогноз (рис.2) сравнили СКФ при последнем осмотре у больных с временем

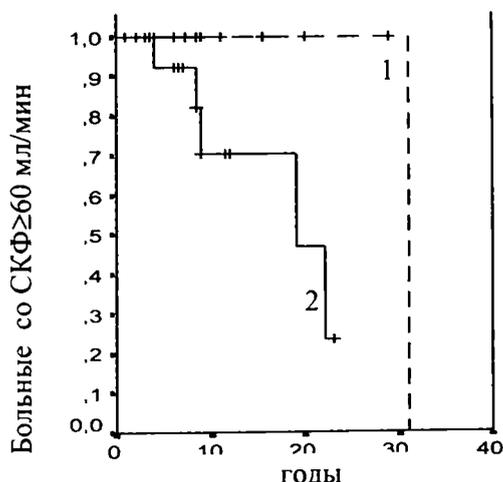


Рис.1 Влияние СКФ в дебюте НС на отдаленный почечный прогноз.

1.Больные со СКФ \geq 60 мл/мин (n=16);
2.Больные со СКФ \leq 59 мл/мин (n=19);
p=0,0224; +–незавершенные наблюдения.

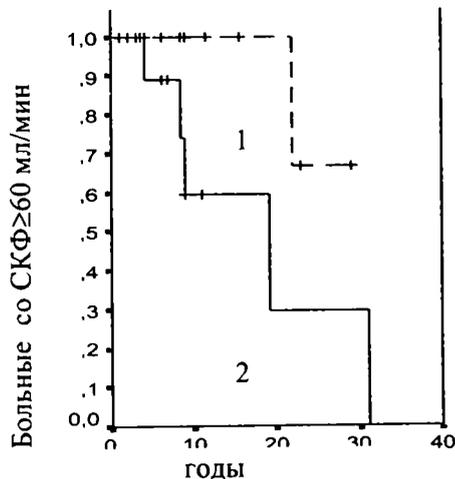


Рис.2 Влияние сроков достижения ремиссии НС на отдаленный почечный прогноз.

1.Сроки достижения ремиссии \leq 12 месяцев (n=21);
2.Сроки достижения ремиссии \geq 20 месяцев (n=10);
p=0,0392; +–незавершенные наблюдения.

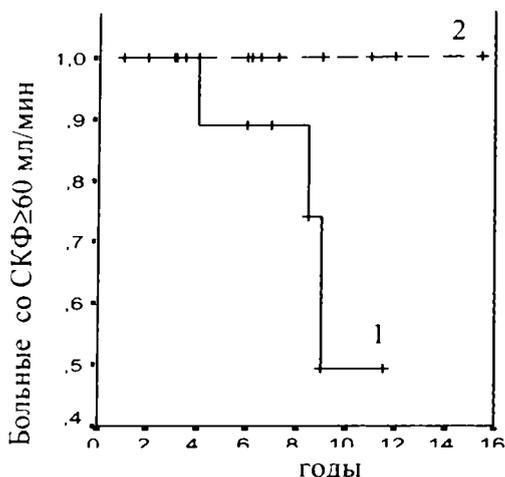


Рис.3 Влияние средней поддерживающей дозы ГКС во время ремиссии на почечную выживаемость у больных волчаночным нефритом с нефротическим синдромом. 1.Ср.ПДГКС ≤ 0,21 мг/кг/сутки (n=12); 2.Ср.ПДГКС ≥ 0,29 мг/кг/сутки (n=17); p=0,0401; +—незавершенные наблюдения.

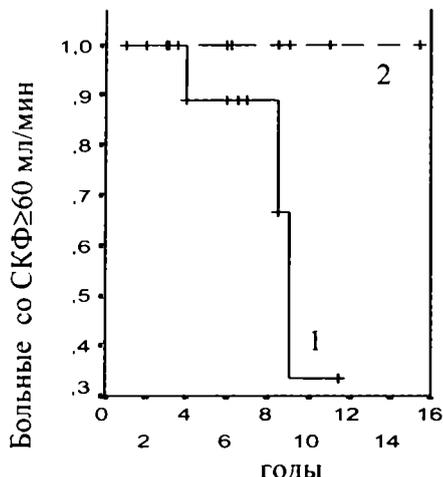


Рис.4 Влияние НДГКС за первые три месяца ремиссии на отдаленный почечный прогноз при ВН с НС. 1.НДГКС ≤ 22 мг/кг (n=13); 2.НДГКС ≥ 29 мг/кг (n=12); p=0,0458; +—незавершенные наблюдения.

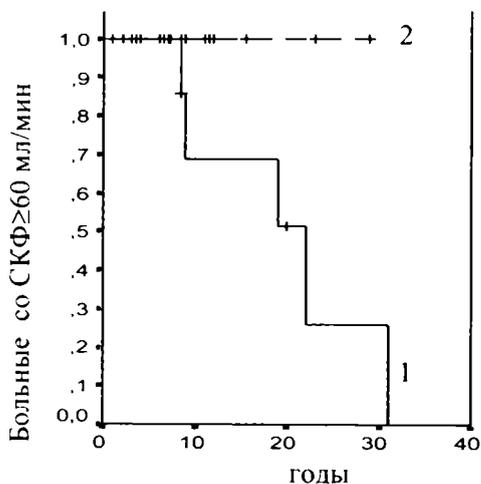


Рис.5 Влияние общей накопленной дозы циклофосфамида на почечную выживаемость при волчаночном нефрите с нефротическим синдромом. 1.Общая НДЦФ ≤ 210 мг/кг (n=10); 2.Общая НДЦФ < 280 мг/кг (n=16); p=0,0288; +—незавершенные наблюдения.

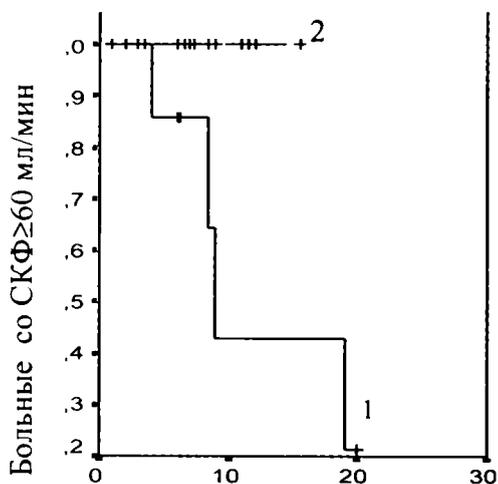


Рис.6 Влияние НДЦФ при поддерживающей терапии волчаночного нефрита с нефротическим синдромом на почечную выживаемость. 1.НДЦФ < 27 мг/кг (n=10); 2.НДЦФ ≥ 115 мг/кг (n=15); p=0,0096; +—незавершенные наблюдения.

достижения полной ремиссии до 12 месяцев (группа 1; n=21) и ≥ 20 месяцев (группа 2; n=10). В сроки 5, 10, 15 и 22 года в 1-й группе расчетное количество пациентов со СКФ ≥ 60 мл/мин соответственно было 100%, 100%, 100% и 66,7 ± 27,2%, а во 2-й соответственно 88,9 ± 10,5%, 59,3 ± 18,5%, 59,3 ± 18,5% и 29,6 ± 22,9% случаев (p=0,0392).

Для оценки влияния средней поддерживающей дозы преднизолона на почечный прогноз (рис.3) сравнили почечную выживаемость у пациентов, со средней поддерживающей дозой преднизолона ≤ 0,21 (группа 1;

n=12) и ≥ 0,29 (группа 2; n=17) мг/кг/сутки. Поскольку в 1-й группе сроки наблюдения не превышали 12 лет, во 2-ю группу включили пациентов со сроками наблюдения до 16 лет. У больных, получавших более высокие поддерживающие дозы ГКС, почечная выживаемость была лучше. Так сроки 4, 9 и 12 лет у больных 1-й группы СКФ превышала 60 мл/мин соответственно в 88,9 ± 10,5%, 74,1 ± 16,1% и 49,4 ± 22,8% случаев, а во 2-й группе в эти сроки у всех наблюдаемых СКФ превышала 60 мл/мин (p=0,0401).

Интенсивность поддерживающей терапии преднизолоном в первые 3 месяца ремиссии также оказывала влияние на отдаленный почечный прогноз (рис.4). Так в сроки 4, 9 и 12 лет при НДГКС ≤ 22 мг/кг (группа 1; $n=13$) соответственно только у $88,9 \pm 10,5\%$, $66,7 \pm 20,8\%$ и $33,3 \pm 25,7\%$ пациентов СКФ превышала 60 мл/мин, в то время как при НДГКС ≤ 29 мг/кг (группа 2; $n=12$) у всех пациентов со сроками наблюдения до 16 лет СКФ во всех случаях превышала 60 мл/мин ($p=0,0458$).

Терапия ЦФ также оказывала влияние на отдаленный почечный прогноз. У больных 1-й группы ($n=16$), не получавших ЦФ ($n=6$) или набравших общую НДЦФ (НДЦФ при достижении ремиссии + НДЦФ при поддерживающей терапии во время ремиссии) не более 210 мг/кг ($n=10$), почечная выживаемость была достоверно хуже, чем у пациентов 2-й группы ($n=16$) с общей НДЦФ ≥ 280 мг/кг (рис.5). Так в сроки 10, 20 и 30 лет у больных 1-й группы СКФ превышала 60 мл/мин соответственно в $68,6 \pm 18,6\%$, $51,4 \pm 20,4\%$ и 0% случаев, в то время как у пациентов 2-й группы в эти сроки наблюдения СКФ во всех случаях превышала 60 мл/мин ($p=0,0288$).

НДЦФ при ПТ также как и общая НДЦФ оказывала достоверное влияние на почечную выживаемость у больных ВН с НС (рис.6). Так в сроки 4, 9 и 16 лет у больных, не получавших ПТ ЦФ ($n=7$) либо получивших при ПТ НДЦФ не более 27 мг/кг ($n=3$), составивших 1-ю группу ($n=10$), СКФ превышала 60 мл/мин соответственно в $85,7 \pm 13,2\%$, $42,9 \pm 22,4\%$ и $21,4 \pm 18,9\%$ случаев. У пациентов, получивших НДЦФ при ПТ ≥ 115 мг/кг ($n=15$) в эти сроки у всех исследуемых СКФ превышала 60 мл/мин ($p=0,0096$).

Для оценки влияния длительности ПТ ЦФ на отдаленный почечный прогноз сравнили почечную выживаемость у больных, не получавших ПТ ЦФ ($n=8$) либо с длительностью ПТ ЦФ не более 6 месяцев ($n=5$), составивших первую группу ($n=13$) и у пациентов с длительностью ПТ ЦФ от 8 до 128 месяцев ($34,7 \pm 5,9$) вторая группа ($n=22$). В сроки 5, 10 и 20 лет расчетное количество больных с СКФ ≥ 60 мл/мин в первой группе составило соответственно $80,0 \pm 12,7\%$, $48,0 \pm 19,1\%$ и $32,0 \pm 18,2\%$ (рис.7), в то время как во второй группе у всех исследуемых СКФ превышала 60 мл/мин ($p=0,0169$).

В литературе имеются сообщения о тяжелом течении ВН. По данным некоторых авторов терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться в течение 5 лет у 11–50% больных [2]. В нашем исследовании у 6 пациентов также развилась ХПН. Однако при наблюдении в сроки от 4 до 29 лет ее уровень не превышал 3 стадию ХБП (хронической болезни почек). Причем у одной пациентки, хотя после достижения ремиссии не удалось добиться существенного улучшения функции почек (СКФ=35 мл/мин), тем не менее, за 4 года наблюдения не было дальнейшего снижения СКФ.

Основной причиной прогрессирования ХПН является активность воспалительного процесса. Поэтому можно было предположить, что не полностью подавленная активность ВН должна была повлиять на почечную выживаемость.

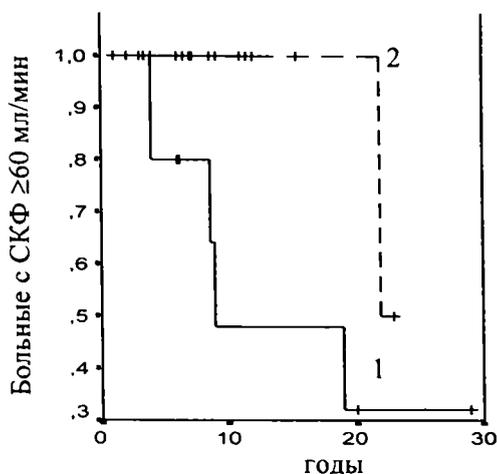


Рис.7 Влияние длительности поддерживающей терапии циклофосфамидом на отдаленный почечный прогноз при волчаночном нефрите с нефротическим синдромом. 1. Длительность ПТ ЦФ ≤ 6 месяцев ($n=13$); 2. Длительность ПТ ЦФ ≥ 8 месяцев ($n=22$); $p=0,0169$; +—незавершенные наблюдения.

Тем не менее, по данным монофакторного анализа нам не удалось выявить влияние активности ВН на момент наступления полной ремиссии на отдаленный почечный прогноз. Так при развитии полной ремиссии НС уровень фибриногена ($\leq 4,0$ и $\geq 4,1$ г/л), IgA ($\leq 2,4$ и $\geq 2,5$ г/л), IgM ($\leq 1,6$ и $\geq 1,9$ г/л), титра комплемента (≥ 45 и ≤ 42 усл. ед.) влияли на отдаленный почечный прогноз.

Установлено достоверное влияние исходного состояния функции почек на почечную выживаемость. Так в сроки 5, 10, 15 и 22 года у всех больных с СКФ ≥ 60 мл/мин в дебюте НС при последнем осмотре расчетная СКФ превышала 60 мл/мин, в то время как у пациентов с СКФ ≤ 59 мл/мин только у $92,3 \pm 7,4\%$, $70,3 \pm 14,8\%$, $46,9 \pm 21,5\%$ и $23,4 \pm 19,8\%$ ($p=0,0224$). По-видимому, нарушение функции почек в дебюте НС указывало не только на выраженную почечную активность, но и значительную степень нефросклероза, что естественно отразилось на отдаленном почечном прогнозе.

Как и следовало ожидать, время достижения ремиссии НС оказывало достоверное влияние на почечный прогноз. У пациентов со сроком достижения полной ремиссии до 12 месяцев за период наблюдения 5, 10, 15 и 22 года количество пациентов со СКФ ≥ 60 мл/мин соответственно было 100%, 100%, 100% и $66,7 \pm 27,2\%$, в то время у больных, достигших полной ремиссии за период более 20 месяцев, только в $88,9 \pm 10,5\%$, $59,3 \pm 18,5\%$, $59,3 \pm 18,5\%$ и $29,6 \pm 22,9\%$ случаев ($p=0,0392$). Это объясняется тем, что более длительный период достижения ремиссии способствует развитию нефросклероза в связи длительно сохраняющимся иммунным воспалением.

Оптимальная длительность и интенсивность поддерживающей ИСТ до настоящего времени остается открытым вопросом. По нашим данным на отдаленный почечный прогноз оказывала влияние как терапия ГКС,

так и ЦФ. Больные, получавшие более высокие средние поддерживающие дозы (ПД) преднизолона, имели более высокую почечную выживаемость. Так при средней ПД преднизолоном $\leq 0,21$ мг/кг/сутки в сроки 4, 9 и 12 лет СКФ, превышающая 60 мл/мин, имела место у 88,9 \pm 10,5%, 74,1 \pm 16,1% и 49,4 \pm 22,8% больных, в то время как при средней ПД преднизолона $\geq 0,29$ мг/кг/сутки в эти сроки у всех наблюдаемых СКФ превышала 60мл/мин ($p=0,0401$). На почечную выживаемость также оказывала влияние интенсивность поддерживающей терапии в первые три месяца ремиссии. Так при НДГКС ≤ 22 мг/кг в сроки 4, 9 и 12 лет СКФ превышала 60 мл/мин только у 88,9 \pm 10,5%, 66,7 \pm 20,8% и 33,3 \pm 25,7% пациентов, в то время как при НДГКС ≥ 29 мг/кг у всех пациентов со сроками наблюдения до 16 лет СКФ во всех случаях превышала 60 мл/мин ($p=0,0458$).

Длительное применение ЦФ сдерживается нарастанием побочных эффектов при увеличении кумулятивной дозы препаратов [8]. В то же время имеются сообщения, что более длительный курс ЦФ (до 30 месяцев) в большей степени способствовал предотвращению обострения ВН, чем короткий курс (6 месяцев) [6]. При первичном ХГН с гормонорезистентным НС по нашим данным длительная ПТ ЦФ также способствовала длительной ремиссии [10,11,12]. При первичном ХГН с чувствительным к стероидам НС мы также отмечаем более длительную ремиссию при длительной поддерживающей терапии ЦФ [13]. Это представляет интерес, поскольку при ВН с НС мы не получили достоверного влияния ЦФ на скорость достижения ремиссии поскольку большинство больных были чувствительны к преднизолону [14].

В настоящем исследовании мы выявили достоверное влияние ЦФ на отдаленный почечный прогноз. Так в сроки 4, 9 и 16 лет у больных, не получавших ПТ ЦФ либо получивших НДЦФ не более 27 мг/кг, СКФ превышала 60 мл/мин соответственно в 85,7 \pm 13,2%; 42,9 \pm 22,4% и 21,4 \pm 18,9% случаев. У пациентов, получивших НДЦФ при ПТ ≥ 115 мг/кг в эти сроки у всех исследуемых СКФ превышала 60 мл/мин ($p=0,0096$). Аналогично влияла общая НДЦФ на отдаленный почечный прогноз. У боль-

ных с общей НДЦФ ≤ 210 мг/кг в сроки 10, 20 и 30 лет СКФ превышала 60 мл/мин соответственно в 68,6 \pm 18,6%, 51,4 \pm 20,4% и 0% случаев, в то время как у пациентов с общей НДЦФ ≥ 280 мг/кг в эти сроки наблюдения СКФ во всех случаях превышала 60 мл/мин ($p=0,0288$). Установлено положительное влияние длительной ПТ ЦФ на отдаленный почечный прогноз. Так у пациентов с длительностью ПТ ЦФ ≤ 6 месяцев в сроки 5, 10 и 20 лет расчетное количество больных с СКФ ≥ 60 мл/мин было соответственно 80,0 \pm 12,7%, 48,0 \pm 19,1% и 32,0 \pm 18,2%, а у больных с ПТ ЦФ от 8 до 128 месяцев (34,7 \pm 5,9) в эти сроки СКФ превышала 60 мл/мин ($p=0,0169$).

Выводы

1. Сохраненная функция почек в дебюте НС и быстрое достижение ремиссии отказывают положительное влияние на отдаленный почечный прогноз.
2. Активная терапия преднизолоном в первые 3 месяца поддерживающей терапии (НДГКС ≥ 29 мг/кг) и поддерживающая средняя ежедневная доза ГКС $\geq 0,29$ мг/кг/сутки способствуют длительному сохранению СКФ у больных ВН с НС.
3. Циклофосфамид оказывает положительное влияние на течение ВН с НС: длительная ПТ ЦФ (34,7 \pm 5,9 месяцев) с НДЦФ при поддерживающей терапии более 115 мг/кг и общей НДЦФ более 280 мг/кг позволяет в течение 20 лет сохранять функцию почек. ■

Думан Вячеслав Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Чернышева Наталья Васильевна, соискатель кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Павлюкевич Марина Викторовна, заочный аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Павлюкевич Марина Викторовна, 620016, г. Екатеринбург, Вильгельма де Геннина, дом 34, квартира 199, телефон: 8-912-204-70-20, e-mail: marinagoc@mail.ru.

Литература:

1. Lewis E.J., Schwartz M.M., Korbet S.M. Severe lupus nephritis: importance of re-evaluating the histologic classification and the approach to patient care. *J Nephrol* 2001; 14: 223-227.
2. Mok C.C., Wong R.W.S., Lau C.S. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathological findings and long term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 315-323.
3. Dooley M.A., Hogan S., Jennette C., Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int* 1997; 51: 1188-11.
4. Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis* 2003; 62; 9: 795-799.
5. Steinberg A.D., Steinberg S.C. Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone only. *Arthr Rheum* 1991; 34: 945-950.
6. Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughn E.M. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimes of pulse CYC in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-750.
7. Illei G.G., Austin H.A., Crane M et al. Combination therapy with pulse Cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-257.
8. Radis C.D., Kahl L.E., Baker G.L. et al. Effect of Cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1120-1127.
9. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D Cruz D. et al.

- Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
10. Думан В.Л. Терапевтический эффект циклофосфамида у больных ХГН с НС. Тер. архив. 2002; 74(6): 39-41.
 11. Думан В.Л., Андреев А.Н., Шкерина Л.И., Баранова Т.И., Хрюстов А.А., Воробьева Т.А. Влияние поддерживающей терапии циклофосфамидом на длительность ремиссии при НС у больных ХГН, резистентных к действию глюкокортикостероидов. // X Ежегодный С.Петербургский нефрологический семинар: сб.трудов. - СПб., 2002.-С. 95-96.
 12. Думан В.Л., Шкерина Л.И. Эффективность циклофосфамида при поддерживающей терапии нефротического синдрома у больных хроническим гломерулонефритом. Тер. архив. 2004; 76(9): 26-28.
 13. Думан В.Л., Шкерина Л.И., Шилов Е.М. Влияние циклофосфамида на длительность ремиссии у больных хроническим гломерулонефритом с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом. Клинич. медицина, 2005; 10: 48-50.
 14. Думан В.Л., Чернышева Н.В., Павлюкевич М.В. Факторы, влияющие на развитие ремиссии при волчаночном нефрите с нефротическим синдромом. // Уральский медицинский журнал. - 2014. - №3(117). - С. 69-73.