

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

Факторы, влияющие на развитие ремиссии при волчаночном нефрите с нефротическим синдромом

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

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

Factors affecting the development remission in lupus nephritis with nephrotic syndrome

Резюме

С целью выявления факторов влияющих на сроки достижения ремиссии нефротического синдрома (НС) при волчаночном нефрите (ВН), было ретроспективно исследовано 35 пациентов (31 женщина и 4 мужчин) ВН с НС. Всем проводилось общеклиническое обследование и все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ). В результате проведенного исследования было обнаружено, что ИСТ, воздействуя на активность ВН, не позволила выявить влияние отдельных факторов иммунного воспаления на сроки достижения ремиссии НС, но сроки достижения ремиссии зависят от инициальной дозы глюкокортикоидов (ГКС) и при дозе более 0,8 мг/кг/сутки достоверно ниже, чем при меньших дозах ГКС.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, глюкокортикоиды

Summary

In order to identify the factors affecting the timing of remission of nephrotic syndrome (NS) with lupus nephritis (LN), 35 patients (31 women and 4 men) were studied retrospectively. All of them underwent clinical examination and all patients received immunosuppressive therapy (IST). As a result of this study, it was found that the IST, influencing the activity of LN is not allowed to reveal the impact of individual factors on the timing of immune inflammation remission NS, but the timing depends on the remission of initial doses of corticosteroids and at a dose of 0.8 mg / kg / day was significantly lower than at lower doses of corticosteroids.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, glucocorticoids

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, приводящее к поражению многих органов и систем [1,2]. Люпус-нефрит (ВН) относится к числу самых тяжелых осложнений этой болезни. Образование вторично сморщенной почки является конечным результатом этого с гистологической точки зрения весьма полиморфного воспалительного процесса [3]. Встречаются различные варианты поражения почек – мочевого синдром, нефритический и нефротический [4].

Нефротический синдром (НС) может быть первым и даже единственным проявлением СКВ. В большинстве же случаев он развивается на фоне уже существующего волчаночного нефрита. По данным В. А. Насоновой (1972), НС развивается через 6 месяцев – 7 лет от начала болезни обычно во время одного из ее обострений. В 50-е годы НС считался редким осложнением СКВ. В последние годы он стал встречаться значительно чаще. И. Е. Тареева отметила его у 30% больных. Особенно часто он наблюдается среди молодых женщин [5].

В 50-е годы прошлого столетия 5-летней выживаемости достигали лишь 17 % больных СКВ с ВН. При-

менение глюкокортикоидов (ГКС) и иммунодепрессантов значительно снизили смертность за последние годы. С учетом лечения до 10-летнего порога доживает 72% больных СКВ с ВН и 61% переживают 20-летний порог. Если ранний возраст – прогноз значительно хуже. Снижается выживаемость у мужчин старше 25 лет и у женщин младше 25 лет [6].

Для подавления патологического процесса используют различные дозы ГКС. При активности процесса I степени применяют 15-20 мг преднизолона, при высокой активности СКВ адекватной оказывается суточная доза преднизолона 1 мг/кг массы тела. При ВН и острых церебральных нарушениях, гематологическом кризе суточная доза может быть и выше (до 80-100 мг). Практически всем больным ГКС назначают внутрь, так как они быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте. Новую эру в лечении СКВ открыла пульс-терапия – внутривенное введение (в/в) 6-метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней. Пульс-терапию проводят при активном ВН. В последние годы имеются сообщения об эффективном использовании СКВ моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаба) [2]. Однако тера-

пия моноклональными антителами является дорогостоящей и до настоящего времени не включенная в стандарты лечения ВН.

Протеинурия играет важное значение в повреждении клубочков, канальцев и интерстиция [7]. Если раньше считали, что протеинурия является показателем тяжести поражения почек, то в настоящее время доказано токсическое действие профильтрованного белка на почки, что позволяет рассматривать ее как независимый фактор прогрессирования [8]. Имеются данные, что при МПГН 5-ти и 10-ти летняя почечная выживаемость с протеинурией менее 1,0 г в сутки была соответственно 100 и 78%, а при протеинурии более 1,0 г в сутки соответственно 89 и 54% [9].

Быстрое достижение ремиссии НС помогает сохранить большее количество пораженных нефронов. Поэтому выявление факторов, влияющих на сроки достижения ремиссии, имеет большое значение и может помочь определить прогноз, а воздействие на них – сократить сроки достижения ремиссии.

Материалы и методы

Предметом ретроспективного исследования послужили 35 больных (31 женщина и 4 мужчин) ВН с НС, находящихся на диспансерном наблюдении в городском ревматологическом и городском нефрологическом центрах г. Екатеринбурга. Возраст больных на момент развития НС составлял от 15 до 54 лет (28,6±9,1).

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. Комплекс лабораторного обследования включал общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию (СБМ), исследование мочи по Нечипоренко или Амбурже, общий белок (ОБК) и белковый спектр крови. Для верификации СКВ определялись LE-клетки, антитела (а/т) к односпиральной ДНК и антинуклеарные а/т. Для определения активности иммунного воспаления – иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG), титр комплемента по 50% гемолизу (СН50), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), фибриноген. Для оценки функционального состояния почек определяли креатинин сыворотки крови и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) методом СКД-ЕР1 [10]. Критерием ХПН было снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (3-я ст. ХБП).

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.

Критерием НС служили суточная протеинурия $\geq 3,5$ г/сутки и гипопротенемия (<65 мг/моль/л). У 19 пациентов СКВ ГН 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. ГКС 12 пациентов, у которых СКВ ГН дебютировал ИМС, получали с начала заболевания, а 3 – только после присоединения НС.

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. Дополнительно к пероральным ГКС 12 больных получили три внутривенных (в/в) пульса преднизолоном по 13,2-20,8 мг/кг. Гормоночувствительными были 25 пациентов: они в сроки до 2-х месяцев ответили на лечение ГКС снижением суточной потери белка до 0,3-2,7 г.

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. Лечение ЦФ 15 больных получали сразу же при развитии НС, у двоих – ЦФ был подключен через 1 месяц, у одного – через 2 месяца, у 2-х – через 4 месяца и у 4-х – в сроки 12-48 месяцев.

У 32 пациентов достигнута полная ремиссия в сроки от 6 до 33 месяцев (15,7±7,2) еще у одного через 12 месяцев наблюдалась неполная ремиссия. У 2-х больных за 12 и 48 месяца не было достигнуто даже неполной ремиссии. За полную ремиссию принимали состояние больного, когда суточная протеинурия (СБМ) была $\leq 1,0$ г, а общий белок крови (ОБК) ≥ 65 г/л. За неполную ремиссию принимали состояние пациента, когда на фоне ИСТ СБМ был $\leq 1,0$ г/л, а общий белок крови повышался, но не достигал 65,0 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

Поскольку сроки достижения ремиссии у пациентов значительно отличались (от 6 до 33 месяцев), для уточнения причин, оказывающих влияние на сроки достижения ремиссии, с помощью монофакторного анализа Kaplan-Meier было изучено возможное влияние ряда факторов: выраженности протеинурии и гипопротенемии в дебюте НС, уровня фибриногена, иммуноглобулинов, титра комплемента, LE-клеток, а/т к ДНК, дозы ГКС и включение в ИСТ ЦФ. Данные представлены в таблице 1. Из всех изученных факторов только инициальная доза ГКС и накопленная доза ГКС в течение первого месяца лечения оказывали достоверное влияние на сроки достижения ремиссии.

Так больные, получавшие инициальную дозу преднизолона менее 0,6 мг/кг/сутки (группа № 1; n=10), в сроки 6, 12 и 24 месяца не достигли ремиссии соответственно 88,9±10,5%, 77,8±13,9% и 22,2±13,9% случаев (рис.1). В то время как у пациентов, получавших $\geq 0,8$ мг/кг (группа 2; n=16) в эти сроки ремиссия не была достигнута только в 75,0±10,8%, 37,5±12,1% и 0% случаев (p=0,0412).

Аналогичные данные были получены при сравнении пациентов с различной накопленной дозой (НД) ГКС в течение первого месяца лечения (рис.2). Так больные, с НД ГКС ≤ 23 мг/кг (группа 1 n=17) в сроки 6, 12 и 24 месяцев полной ремиссии не достигли в 88,2±7,8%, 70,6±11,1% и 17,7±9,3% случаев, причем у 3-х пациентов

Таблица 1. Влияние некоторых независимых факторов на сроки достижения ремиссии у больных волчаночным нефритом с нефротическим синдромом.

Фактор	Сравниваемые группы	p	Влияние
1.Выраженность суточной протеинурии в дебюте НС (г)	1.группа (n=21) СБМ≤4,0 г 2.группа (n=14) СБМ≥4,1 г	0,1624	Не влияла
2.Выраженность гипопроотеинемии в дебюте НС (г/л)	1.группа (n=15) ОБК≤55,0 г/л 2.группа (n=20) ОБК≥56,0 г/л	0,8845	Не влияла
3.Уровень фибриногена в дебюте НС (г/л)	1.группа (n=11) фибриноген≤4,9 г/л 2.группа (n=24) фибриноген ≥5,0 г/л	0,3036	Не влиял
4.Уровень IgA в дебюте НС (г/л)	1.группа (n=14) IgA≤ 3,2 г/л 2.группа (n=21) IgA≥ 3,3 г/л	0,2481	Не влиял
5.Уровень IgM в дебюте НС (г/л)	1.группа (n=12) IgM≤ 2,5 г/л 2.группа (n=23) IgM≥ 2,6 г/л	0,4130	Не влиял
6.Уровень IgG в дебюте НС (г/л)	1.группа (n=17) IgG≤ 18 г/л 2.группа (n=18) IgG≥ 18,1 г/л	0,2439	Не влиял
7.Уровень титра комплемента в дебюте НС (усл.ед.)	1.группа (n=15) CH ₅₀ ≥ 40 усл.ед. 2.группа (n=20) CH ₅₀ ≤39 усл.ед.	0,5993	Не влиял
8.Уровень а/т к ДНК в дебюте НС	1.группа (n=23) ≤ 1: 200 2.группа (n=12) ≥ 1:400	0,4815	Не влиял
9.Уровень LE-клеток в дебюте НС	1.группа (n=21) ≤ 9/1000 2.группа (n=14) ≥ 10/1000	0,9230	Не влиял
10.Инициальная доза ГКС в дебюте НС (мг/кг)	1.группа (n=10) ≤0,59 мг/кг 2.группа (n=16) ≥0,8 мг/кг	0,0412	Влияла
11. Накопленная доза ГКС за 1-й месяц лечения (мг/кг)	1.группа (n=17) ≤23 мг/кг 2.группа (n=18) ≥24 мг/кг	0,0335	Влияла
12.Лечение ЦФ	1.группа (n=7) без ЦФ 2.группа (n=23) с ЦФ	0,3342	Не влияло

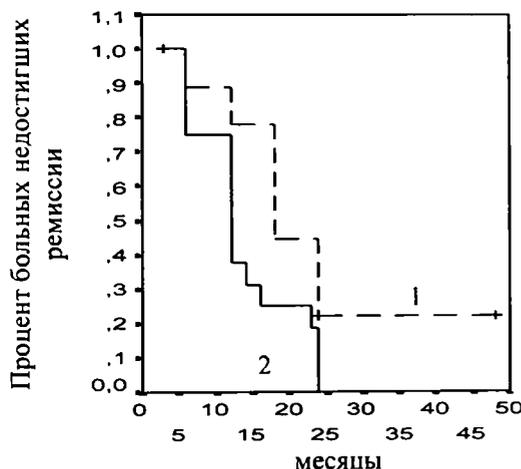


Рис.1. Влияние инициальной дозы ГКС на сроки достижения полной ремиссии при ВН с НС
1. <0,6 мг/кг (n=10); 2. ≥0,8 мг/кг (n=16); p=0,0412

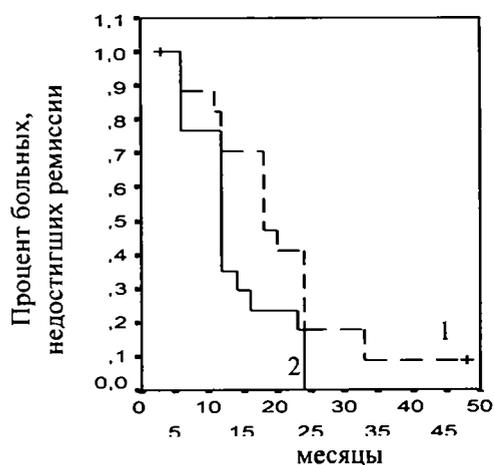


Рис.2. Влияние накопленной дозы ГКС за 1-й месяц лечения на сроки ремиссии при ВН с НС. 1.доза ГКС≤23 мг/кг (n=17); 2. доза ГКС≥24 мг/кг (n=18); p=0,0335

за время наблюдения 12, 24 и 48 месяцев полной ремиссии не было получено. Больные, получившие в течение первого месяца ≥24 мг/кг (группа 2; n=18) в эти сроки не достигли ремиссии соответственно в 76,5±10,3%, 35,0±11,6% и 0% случаев (p=0,032).

При оценке влияния ЦФ на сроки достижения ремиссии, мы не получили достоверного различия между пациентами на монотерапии ГКС (n=7) и больными, получавшими комбинированную терапию ГКС и ЦФ

(n=23). В группу больных, получавших ЦФ, включили пациентов, которые получали ЦФ либо с первых дней ИСТ (n=19), либо через один (n=3) и два месяца (n=1) от начала ИСТ НС.

Поскольку на сроки достижения ремиссии могли повлиять различная степень активности заболевания, мы сравнили ряд показателей в группах с инициальной дозой ГКС <0,6 мг/кг/сутки и ≥0,8 мг/кг/сутки. Полученные данные представлены в таблицах 2 и 3. Сравнимые

Таблица 2. Скорость клубочковой фильтрации, суточная потеря белка с мочой, общий белок и фибриноген крови у больных с различной инициальной дозой преднизолона.

группы	п	СКФ ₁ в дебюте НС мл/мин	Суточная потеря белка с мочой (г)	Общий белок крови (г/л)	Фибриноген г/л
Доза ГКС ≤0,59 (мг/кг)	10	57,5±7,4	5,14±1,51	54,2±2,9	5,39±0,29
Доза ГКС ≥0,8 (мг/кг)	16	68,5±4,9	5,12±0,79	53,1±1,9	6,45±0,74
p		0,218	0,909	0,751	0,282

Таблица 3. Иммуноглобулины, титр комплемента, LE-клетки и антитела к ДНК у больных с различной инициальной дозой преднизолона.

группы	п	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	CH ₅₀ Усл.ед	LE-клетки (х/1000)	а/т к ДНК (1/х)
Доза ГКС ≤0,59 (мг/кг)	10	3,19 ±0,26	3,03 ±0,47	16,9 ±1,1	36,9 ±2,2	7,6 ±2,8	180,0 ±46,7
Доза ГКС ≥0,8 (мг/кг)	16	3,50 ±0,21	3,15 ±0,26	16,8 ±1,2	38,2 ±1,8	16,6 ±9,16	259,4 ±50,7
p		0,373	0,809	0,946	0,642	0,455	0,295

группы достоверно не различались СКФ в дебюте НС, суточной потерей белка, уровнем общего белка крови, фибриногена, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), титром комплемента, содержанием LE-клеток и а/т к ДНК.

При достижении ремиссии отмечено улучшение функции почек. Так если в дебюте НС функция почек была снижена (СКФ < 90 мл/мин) у 31 пациента, причем у 19 из них ниже 60 мл/мин, то после достижения ремиссии СКФ ниже 90 была у 25 больных, а ниже 60 мл/мин только у 2-х пациентов.

По данным В. А. Насоновой (1972), нефротический синдром в большинстве случаев развивается на фоне уже существующего волчаночного нефрита через 6 месяцев – 7 лет от начала болезни, но может быть первым и даже единственным проявлением СКВ [5]. В нашем исследовании в большинстве случаев НС развивался либо в дебюте ВН (54,3%), либо первые 2 года (22,9%), однако в некоторых случаях он мог присоединиться и через 10-15 лет.

Об отрицательном влиянии активности иммунного воспаления и протеинурии на почечный прогноз при гломерулонефрите имеются многочисленные сообщения [7, 8, 11]. Поэтому максимально быстрое достижение ремиссии для больных НС является важной задачей. Это позволяет свести до минимума отрицательное влияние массивной протеинурии на почки.

Однако нам не удалось выявить влияние выраженности активности иммунного воспаления на сроки достижения ремиссии. У больных с суточной протеинурией ≤4,0 г и ¹4,1 г, фибриногеном ≤4,9 и ¹5,0 г/л, IgA ≤3,2 и ¹3,3 г/л, IgM ≤2,5 и ¹2,6 г/л, IgG ≤18 и ¹18,1 г/л, титром комплемента ¹ 40 и ≤39 усл.ед., количеством LE-клеток ≤ 9/1000 и ¹10/1000, уровнем а/т к ДНК ≤1:200 и ¹1:400 не было получено достоверного различия в сроках достижения ремиссии. Объяснить это можно тем, что больные получали ИСТ, что повлияло на течение иммунного процесса.

Терапия ГКС изменила течение СКВ и волчаночно-го нефрита, поэтому они являются основными препарата-

ми в лечении заболевания. Дозы преднизолона, применяемые для лечения ВН и способы введения различаются. В зависимости от тяжести ВН применяют per os от 15-20 мг – 40-50 мг [2], до 1-2мг/кг [12] в сутки. При тяжелом течении ВН дополнительно к пероральному приему ГКС включают в лечение в/в пульсы преднизолона 0,5-1,0 г [13].

В нашем исследовании пациенты получали от 0,27 до 1,66 мг/кг/сутки и дополнительно к пероральным ГКС 12 больным проведены (в/в) 3 пульса преднизолоном по 13,2-20,8 мг/кг. При этом в группе пациентов с инициальной дозой ГКС менее 0,6 мг/кг в/в пульсы получили 2 больных, а в группе больных с инициальной дозой ГКС ≥0,8 мг/кг в/в 5 пациентов.

Выявлено достоверное влияние пероральной дозы ГКС на сроки достижения полной ремиссии. Так больные, получавшие инициальную дозу преднизолона менее 0,6 мг/кг (группа 1; n=10), в сроки 6, 12 и 24 месяца не достигли ремиссии соответственно 88,9±10,5%, 77,8±13,9% и 22,2±13,9% случаев. В то время как у пациентов, получавших ≥0,8 мг/кг (группа 2; n=16) в эти сроки ремиссия не была достигнута только в 75,0±10,8%, 37,5±12,1% и 0% случаев (p=0,0412). Больные с более высокой НД ГКС в течение первого месяца лечения также быстрее достигали полной ремиссии (p=0,032). В группе пациентов с НД ГКС ≥24 мг/кг (группа 2; n=18) в сроки 6, 12 и 24 месяцев не достигли ремиссии соответственно в 76,5±10,3%, 35,0±11,6% и 0% случаев, в то время как при НД ГКС ≤23 мг/кг соответственно в 88,2±7,8%, 70,6±11,1% и 17,7±9,3% случаев.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что для более быстрого достижения ремиссии необходимо использовать инициальную дозу ГКС более 0,8 мг/кг/сутки.

Циклофосфамид, несмотря на его токсичность, является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении как идиопатического ХГН с НС [14, 15], так и ВН [12,13]. Тем не менее, у наших пациентов, получав-

ших ЦФ (n=23) и на монотерапии ГКС (n=7), не было получено достоверного различия в сроках достижения полной ремиссии. Объяснить это можно тем, что большинство больных в нашем исследовании были гормоночувствительными: 25 из них в сроки до двух месяцев ответили на лечение ГКС снижением суточной потери белка до 0,3-2,7 г. Поэтому у этих пациентов для достижения ремиссии ЦФ имел меньшее значение. Кроме того, НД ЦФ за 3 месяца в нашем исследовании составила от 0,006 до 0,27 г/кг (0,848±0,010) или от 3,2 до 18 г, причем 20 человек набрали менее 6,0 г, трое 7-9 г и только трое более 11,0 г ЦФ. По нашим данным у больных с гормонорезистентным идиопатическим ХГН с НС при НДЦФ=6,0 г только у 17,7% была достигнута ремиссия, а при НДЦФ=12 только у 59,4% исследуемых. Поэтому в нашем исследовании ЦФ достоверно не повлиял на сроки достижения ремиссии у больных ВН с НС.

Положительная динамика СКФ у наших больных еще раз подтвердила неблагоприятное влияние иммунного воспаления на функцию почек. Так если в дебюте НС СКФ ниже 90 мл/мин имела место у 31 исследуемого (в том числе ниже 60 мл/мин у 19 пациентов), то после снижения активности воспалительного процесса СКФ ниже 90 мл/мин отмечена уже у 25 пациентов, причем ниже 60 мл/мин только у двух больных. Это указывает на то, что

для сохранения функции почек важно достигать ремиссии в наиболее короткие сроки.

Выводы

1. Иммуносупрессивная терапия, воздействуя на активность ВН, не позволила выявить влияние отдельных факторов иммунного воспаления на сроки достижения ремиссии НС.

2. Сроки достижения ремиссии зависят от инициальной дозы ГКС и при дозе более 0,8 мг/кг/сутки достоверно ниже, чем при меньших дозах преднизолона. ■

Думан Вячеслав Львович, д.м.н., 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 - Чернышева Наталья Васильевна, 620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Студенческая, д. 62, кв. 10. Телефон: +7 9068044656, +7 9193932803, +34 697830875, e-mail: chernysheva333natalia@mail.ru

Литература:

1. Клюквина Н.Г., Шекшина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки. Русский Медицинский Журнал 2002; 10 (6): 307-311.
2. Литовкина М. Современные методы терапии различных форм системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2009; 1 (приложение): 29-33.
3. Тареева И. Волчаночный нефрит. Врач 2000; 9: 14-17.
4. Cameron J.S. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 413-424.
5. Колесник Н.А., Журило Т.Е., Лапчинская И.И. Люпус-нефрит: патоморфоз, критерии прогноза, современные подходы к диагностике и лечению. Институт урологии и нефрологии, Киев, Українська військово-медична академія, Кидв 2001; 2: 17-21.
6. Jane Cross Msc. MRCP. Diagnosis and treatment of kidney disease. BEST PRACTICE&RESEARCH 2005; p.785-797.
7. Burton C. The role of proteinuria in progression of chronic renal failure. C. Burton, K.P.G. Harris. Amer.J.Kid.Dis. 1996. 27 (6): 765-775.
8. Тареева И.Е., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Кутырина И.М., Неверов Н.И., Шилов Е.М. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Тареева И.Е. (ред.) Нефрология: Руководство для врачей - 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2000. 224-239.
9. Шилов Е.М., Тареева И.Е., Иванов А.А., Троепольская О.В., и соав. Течение и прогноз мезангиопротеративного гломерулонефрита. Терапевт. арх. 2002; 74 (6): 11-18.
10. Национальные рекомендации хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб: изд. Левша; 2012. 52 с.
11. Батанина Н.Ю., Думан В.Л. Влияние иммуносупрессивной терапии на почечную выживаемость при мезангиопротеративном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом. Клиническая Нефрология 2010; (6): 61-65.
12. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. N Engl J Med. Nov. 24, 2005; 353:2219-28.
13. Okubo T., Ideguchi H., Ihata A., Nakamura M., Ueda A., Ohno S., Hagiwara E., Aoki A., Shirai A., Ishigatsubo Y., Nakamura T., Ushiyama C., Hara M., Osada S., Ugai K., Shimada N., Hayashi K., Ebihara I., Koide H. Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative Lupus nephritis. Clin Nephrol. 2002 Feb; 57(2): 108-13.
14. Думан В.Л. Терапевтический эффект циклофосамида у больных ХГН с НС. Терапевт. арх. 2002; 74(6): 39-41.
15. Думан В.Л., Шкерина Л.И., Шилов Е.М. Влияние циклофосамида на длительность ремиссии у больных хроническим гломерулонефритом с чувствительным к стероидам нефротическим синдромом. Клиническая медицина, 2005; 10: 48-50.