© Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А., Яровая Н.Ф.,
Холопов Л.С., Щукина Е.В., Ракитская И.В., 2011

УДК: 616.611 – 002.525.2

**А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Н. Ф. ЯРОВАЯ,
Л. С. ХОЛОПОВ, Е. В. ЩУКИНА, И. В. РАКИТСКАЯ**

ВОЛЧАНОЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

(сообщение 1)

***A.I. DYADYK, A.E.BAGRIY, E.A. DYADYK, L.S. KHOLOPOV, N.F. YAROVAYA,
E.V. SCHUKINA, I.V. RAKITSKAYA***

LUPUS NEPHRITIS

(part 1)

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Украина

Ключевые слова: *волчаночный гломерулонефрит, эпидемиология, патогенез, морфология, клиника.*

Резюме. *В сообщении 1 рассмотрены проблемы эпидемиологии, патогенеза, морфологии и клиники волчаночного гломерулонефрита.*

Summary. *In the report 1 epidemiology, pathogenesis, morphology and clinic lupus nephritis are discussed.*

Системная красная волчанка (СКВ) относится к наиболее частым и тяжелым системным заболеваниям соединительной ткани. Ее распространенность варьирует в различных регионах мира от 12,5 до 40 случаев на 100 тыс. населения. За последние четыре десятилетия наблюдается существенное повышение распространенности СКВ [3, 5, 15].

Дядык Александр Иванович
тел.: (0622) 57 40 74

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) является одним из наиболее частых и серьезных висцеритов у больных СКВ, во многом определяющим течение, выбор лечебной программы и прогноз заболевания [4, 6, 13, 21, 27, 36].

По данным различных авторов, клинические проявления ВГН, устанавливаемые на основании изучения мочевого синдрома и функции почек, довольно широко варьируют и выявляются в 35-90 % случаев СКВ. В то же время, при углубленном (световая, иммунофлюоресцентная и

электронная микроскопия) изучении почечной ткани практически в 100 % случаев СКВ выявляются различные патологические изменения в почечных структурах [9, 10, 12, 21, 34, 36].

У подавляющего большинства больных СКВ развитие ВГН наблюдается в течение первых 5 лет от начала заболевания, а в 85% случаев – в течение 1-го года. Приблизительно в 3-6% случаев ВГН является первоначальным проявлением СКВ [4, 6, 7, 15, 36].

Патогенез СКВ рассматривается как чрезвычайно сложный и многофакторный, многие аспекты которого продолжают интенсивно изучаться.

В развитии СКВ определенное место отводится вирусной инфекции (в частности, вирусу Эпштейн-Барра и цитомегаловирусу), половым гормонам (нарушению баланса эстрогенов), генетическим механизмам (известна связь заболевания с гаплотипами системы HLA; с другими генами, не связанными с HLA, такими как кодирующими особенности структуры CR1 рецепторов эритроцитов, характер компонентов цепей иммуноглобулинов - гены Gm в 14 хромосоме, Km в 11 хромосоме, RII в 1 хромосоме; генетически-обусловленному полиморфизму некоторых цитокинов и др.) [14, 16, 34].

Ведущую роль при СКВ играют иммунопатологические механизмы. При этом развитие заболевания сопровождается изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток [34]. Пусковым механизмом развития каскадных иммунопатологических процессов при СКВ считают патологическое накопление продуктов апоптоза клеток (вследствие как увеличения степени выраженности апоптоза, так и нарушения клиренса его продуктов), таких как нуклеосомы, Ro, La, фосфолипиды. В последующем эти нуклеарные субстанции играют роль аутоантигенов [14, 20, 34]. Важное место в клиренсе продуктов апоптозных клеток занимает система комплемента, а дефицит C1q и/или C4 (ранних компонентов классического пути активации комплемента) тесно ассоциирован с развитием СКВ. Показана тесная положительная корреляционная связь сывороточных уровней анти-нуклеосомных антител с активностью СКВ, а также с риском развития ВГН. Главенствующее место среди иммунных механизмов развития СКВ отводят многообразным Т-клеточным дефектам, изменениям систем цитокинов, генерализованной В-клеточной гиперактивности, нарушениям толерантности к аутоантигенам, формированию гетерогенного поликлонального аутоантительного ответа, образованию и депонированию в тканях патологических иммунных комплексов (ИК) [1, 11, 17, 24, 31, 32].

Все перечисленные механизмы, естественно, в той или иной степени участвуют и в реализации почечных поражений при ВГН. Применительно к патогенезу ВГН некоторые патофизиологические механизмы представим более подробно.

Ведущим компонентом становления и развития ВГН считают депонирование в почечных структурах ИК (образовавшихся как в циркуляции, так и in situ) с активацией каскадных воспалительных систем и развитием иммунокомплексного повреждения почечных тканей [30]. Депонированию ИК способствует ряд факторов, включая их гиперпродукцию, нарушения состава (с нарастанием патогенности), дефекты систем эритроцитарного и фагоцитарного клиренса ИК, нарушения комплементарного каскада [18, 23].

Важная роль при ВГН отводится депонированию в почках ИК, включающих аутоантитела к нативной / двуспиральной ДНК (формирование таких патологических аутоантител является одной из частых особенностей измененного аутоантительного репертуара при СКВ), а также C1q фракцию комплемента и Sm-антитела [34, 40]. Эти ИК отличаются высокой тропностью к структурам гломерул и значительным нефропатогенным потенциалом [14, 20]. В недавнем исследовании на репрезентативном количестве больных (150 человек с ВГН и 30 человек с СКВ без ВГН) было показано значительно более высокую частоту наличия IgG анти-C1q антител у больных СКВ с ВГН (56%) по сравнению с таковыми без ВГН (20%). В последние годы установлено существенное место в развитии ВГН также других вариантов аутоантител, в частности, анти-нуклеосомных и антител к а-актинину [13, 19, 29].

Весомый вклад в развитие и прогрессирование ВГН вносят многообразные изменения систем полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов / макрофагов, способствующие инфильтрации этими клетками почечных структур с усугублением их повреждения [21]. Эти изменения включают дефекты экспрессии поверхностных протеинов, регулирующих хемотаксис перечисленных клеток; повышение продукции субстанций, усиливающих их пролиферацию; нарушения продукции гуморальных хемотактических факторов [25].

Определенное место в развитии и прогрессировании ВГН (что, в первую очередь, касается процессов гломерулярного склерозирования и тубуло-интерстициального фиброзирования) отводится не иммунологическим механизмам, включая оксидативнyй стресс, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндотелина-1, изменения липидного баланса, интраваскулярную коагуляцию, ведущую к отложению фибрина в гломерулах, что способствует их повреждению [25, 41].

Поражение канальцев и интерстиция при ВГН осуществляется сложными механизмами,

включающими: а) повышение проницаемости клубочкового фильтра; б) гломерулярные гемодинамические нарушения, ведущие к поражению нефронов вследствие гломерулярной гипертензии; в) иммунообусловленные поражения [20, 24, 28]. Повышение проницаемости клубочкового фильтра, обусловленное патологическими процессами в эпителии, базальной мембране и эндотелии капилляров клубочка, ведет к поступлению в просвет проксимальных канальцев и дистальных отделов собирательных трубочек не только повышенного количества белка, но также и других субстанций, включающих различные фракции комплемента, липопротеиды и железосодержащие компоненты. Перегрузка транспортной системы канальцев белком и этими субстанциями индуцирует формирование хемокинов, оксида азота, факторов роста и свободных кислородных радикалов, что обусловливает активацию и гиперплазию эпителиальных клеток, инициирующих посредством цитокинов воспалительную реакцию. Активация хемокинов, цитокинов, факторов роста и вазоактивных агентов ведет к патологической аккумуляции коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, фибронектина и других компонентов, ответственных за интерстициальный фиброз. Конечным результатом представленных патофизиологических механизмов является развитие тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Кроме того, активация комплемента в тубулярной жидкости способствует повреждению тубулоинтерстициального аппарата [18, 32, 41].

Морфологические особенности поражения почек при ВГН определяют его клинические проявления, характер течения, прогноз, подходы к выбору лечебных режимов и их эффективность. Разнообразие морфологических классов ВГН связывают с индивидуальными различиями патогенетических механизмов, участвующих в поражении почек.

В настоящее время в клинической практике используется морфологическая классификация ВГН, предложенная экспертами Интернациональной Ассоциации Нефрологов и Интернациональной Ассоциации Морфологов в 2003 г. [28, 37]. Эта классификация базируется исключительно на особенностях гломерулярной патологии и, к сожалению, не отражает характер поражения тубуло-интерстициальных структур и интраренальных сосудов [2]. Согласно данной классификации, выделяется 6 морфологических классов ВГН, включающих:

I – минимальный мезангиальный ВГН;

II – мезангиальный пролиферативный ВГН;

III – фокальный пролиферативный ВГН;

IV – диффузный пролиферативный ВГН;

V – мембранозный ВГН;

VI – выраженный склеротический ВГН.

По данным различных авторов, удельный вес II класса ВГН составляет 10-20 %, III класса – 10-25 %, IV класса – 20-40 % и V класса – 8-20 % [2, 3, 4, 23].

Гломерулярные изменения при ВГН.

I класс – минимальный мезангиальный ВГН – характеризуется наличием иммунных депозитов в мезангиуме, выявляемых при электронной и/или иммунофлюоресцентной микроскопии, и отсутствием изменений при световой микроскопии.

II класс – мезангиальный пролиферативный ВГН – характеризуется фокальной и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангиального матрикса.

III – фокальный пролиферативный ВГН – характеризуется фокальной и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангиального матрикса, пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток, деструкцией гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), сегментарным фибриноидным некрозом, наличием ядерной патологии (кариорексис и гематоксилиновые тельца), а также наличием субэндотелиальных депозитов в виде «проволочных петель»; гиалиновых и фибриновых тромбов; полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов, клеточных полулуний, фиброзных полулуний, сегментарным или глобальным гломерулосклерозом. В воспалительный процесс вовлекается менее 50% клубочков.

При IV классе – диффузном пролиферативном ВГН – в патологический процесс вовлекается более 50% клубочков, что отличает его от III класса. В остальном гломерулярные изменения напоминают таковые при III классе.

Морфологические изменения при V классе – мембранозном ВГН – напоминают таковые при первичном мембранозном гломерулонефрите и характеризуются диффузным утолщением ГБМ, «пунктирностью» и наличием в ней «шипиков», хорошо выявляемых при импрегнации срезов серебром [2, 7, 11, 23, 24, 38].

Тубуло-интерстициальные изменения при ВГН.

Как морфологическая классификация ВГН 2003 г., так и предыдущие классификации 1982 г. и 1995 г. базируются исключительно на особенностях гломерулярных изменений. В них не находят отражения тубуло-интерстициальные и интраренальные сосудистые изменения. В то же время, наличие тубуло-интерстициальных поражений, их тяжесть и распространенность при ВГН (как и при первичных гломерулонефритах) в значительной мере определяют функциональное состояние почек, развитие почечной недостаточности и скорость ее прогрессирования. По данным ряда авторов, степень интерстициального фиброза и тубулярной

атрофии у больных ВГН лучше коррелирует с нарушением почечной функции, чем гломерулярные повреждения [2, 22, 23, 27, 28].

Воспаление интерстиция и фиброз, а также поражение тубулярного аппарата, тяжесть и распространенность которых широко варьируют, развиваются у 60-90 % больных ВГН. Причем, частота их развития и тяжесть существенно выше при фокальном и диффузном пролиферативных ВГН (соответственно III и IV морфологические классы) в большинстве случаев при ВГН наблюдается корреляция выраженности тубуло-интерстициальных изменений с тяжестью гломерулярных поражений [24].

Клиническая картина ВГН характеризуется большим разнообразием – от изолированного мочевого синдрома до быстрого развития и прогрессирования почечной недостаточности, а также сообщается о случаях развития острой почечной недостаточности [3, 4, 9].

В одних случаях ВГН может протекать латентно, в других с обострениями, характеризующимися существенным ухудшением мочевого синдрома, развитием артериальной гипертензии (АГ) или ее нарастанием, снижением почечной функции или нарастанием уже имеющейся почечной недостаточности [10, 35].

Больным ВГН присущ широкий спектр изменений в моче. Уровни протеинурии и/или гематурии, и/или лейкоцитурии, особенности и выраженность цилиндрурии характеризуются существенными колебаниями не только между различными больными, а также на различных стадиях течения ВГН у одного и того же больного [24, 26].

Углубленное динамическое изучение мочевого синдрома играет важную роль как в диагностике ВГН, оценке его тяжести, характера течения и прогноза, так и в оценке эффективности проводимой терапии [24, 32, 33].

У части больных ВГН в моче определяются антинуклеарные антитела, а также анти-Sm, анти-SS-A/Ro-SS-B антитела и анти-ds ДНК антитела, подоциты. Причем, по мнению некоторых авторов, наличие анти-ds-ДНК, антинуклеарных антител и подоцитов коррелирует с активностью почечного поражения. Так, была продемонстрирована связь появления подоцитов в моче, вследствие повреждения и отслоения ГБМ, с высокой активностью ВГН [26, 29].

Изучение различных параметров, характеризующих функциональное состояние почек, занимает важное место в оценке: активности и тяжести ВГН, характера его течения, эффективности проводимой терапии и прогноза. В клинической практике для определения функционального состояния почек используются сывороточные уровни креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [5, 8, 33].

Клинико-морфологические сопоставления при ВГН. Углубленное изучение клинико-лабораторных и морфологических показателей является краеугольным камнем в выборе оптимальной тактики ведения больных ВГН. В связи с этим представляется важным изучение клинико-лабораторных особенностей, характера течения и прогноза различных морфологических классов ВГН [24].

I класс (минимальный мезангиальный ВГН). У больных отсутствуют патологические изменения в моче, функция почек не нарушена, сохраняется нормальным артериальное давление (АД), прогноз благоприятный.

II класс (мезангиальный пролиферативный ВГН). У всех больных на различных этапах течения ВГН выявляются различные патологические изменения в моче, включающие минимальную протеинурию и/или минимальную гематурию, и/или цилиндрурию, и/или лимфоцитурию (особенно в начале ВГН или при его обострениях). В единичных случаях выявляются более высокие показатели мочевого синдрома. Функция почек и АД длительное время (15-20 лет и более) сохраняются нормальными. Прогноз у большинства больных благоприятный.

III класс (фокальный пролиферативный ВГН). У всех больных на различных этапах течения ВГН выявляются различные патологические изменения в моче, включающие умеренную или большую протеинурию, гематурию и цилиндрурию. В начале ВГН или при его обострениях часто выявляются повышенные уровни креатинина сыворотки крови и АД, снижение СКФ и нередко формирование отеков. При отсутствии адекватной патогенетической терапии (что имело место до 60-х годов XX столетия) наблюдается быстрое (в течение нескольких месяцев или лет) развитие почечной недостаточности и неуклонное ее прогрессирование в терминальную стадию.

IV класс (диффузный пролиферативный ВГН). Клиническая картина, течение и прогноз у больных этого класса ВГН мало отличаются от таковых при III классе. Если на протяжении многих лет прогноз при IV классе рассматривался как менее благоприятный, то в последние годы эта точка зрения подвергается сомнению, и прогноз при III классе считается равно неблагоприятным как и при IV классе. Кроме того, некоторые авторы сообщают, что у больных III морфологическим классом ВГН частота достижений полных клинических ремиссий меньше таковой у больных IV классом, а риск развития обострений выше, чем при последнем.

V класс (мембранозный ВГН). При «чистом» мембранозном ВГН (Va Vb подклассы) клинические проявления и прогноз напоминают таковой при первичном мембранозном гломерулонефрите. На различных этапах течения

Va и Vb подклассов ВГН наблюдается умеренная или большая протеинурия (последняя выявляется более чем у половины больных); гематурия – чаще минимальная, а в ряде случаев умеренная или может отсутствовать. В начале ВГН или при его обострениях часто формируются отеки, повышаются уровни сывороточного креатинина и АД, снижается СКФ. У части больных возможно развитие спонтанных ремиссий. Без адекватной патогенетической терапии в большинстве случаев развивается и неуклонно прогрессирует почечная недостаточность, но темпы ее прогрессирования меньше, чем при III и IV морфологических классах. Прогноз хуже при персистенции умеренной или большой протеинурии. У больных Vc и Vd подклассами клиническая картина и прогноз напоминают таковые у лиц с III и IV классами соответственно [11, 15, 39].

Течение ВГН и прогноз. За последние пять десятилетий отмечено существенное увеличение выживаемости больных СКВ как с наличием ВГН, так и без такового. В 40-50-х годах XX столетия СКВ рассматривалось как фатальное заболевание, часто заканчивающееся летальным исходом в течение месяцев или нескольких лет; 5-летняя выживаемость больных в эти годы не превышала 50%. В 70-90-х годах XX столетия 10-летняя выживаемость больных СКВ (в том числе и с наличием ВГН) составила 75-85%, а 20-летняя около 70% [10, 23].

Прогнозирование течения ВГН и его исхода продолжает оставаться сложной задачей. Однозначно признается, что только комплексная оценка клинических, лабораторных и морфологических параметров позволит улучшить прогнозирование характера течения ВГН и его исхода, а, следовательно, выбор оптимальных лечебных режимов [5, 30].

Место различных клинических, лабораторных и морфологических показателей в прогнозировании течения ВГН (в том числе обострений) оценивается различными авторами неоднозначно.

Так, по данным одних авторов, мужской пол, детский и молодой возраст рассматриваются как факторы риска прогрессирования ВГН, а ВГН, развивающийся после 40 лет, характеризуется благоприятным течением [2, 3, 4]. Однако, в других исследованиях эта точка зрения не получила подтверждения [11, 15, 25]. Продемонстрирована отчетливая связь скорости прогрессирования ВГН с наличием АГ, ее тяжестью, и персистенцией [7, 8, 33]. Наличие умеренной или большой протеинурии, их персистенция однозначно рассматриваются как факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на прогноз ВГН, а их уменьшение или исчезновение ассоциируется с увеличением выживаемости больных [18]. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза ВГН являются раннее развитие и персистенция повышенных уровней креатинина сыворотки крови и снижение СКФ [3]. По данным одних авторов, анемия и тромбоцитопения являются прогнознегативными факторами при ВГН, однако другие специалисты отрицают это мнение [30]. В ряде исследований показана важная роль эффективности индукционной патогенетической терапии и адекватной поддерживающей терапии в характере течения ВГН и его исхода [21, 22].

СКВ присущ широкий спектр серологических нарушений, включающих поликлональное увеличение уровней γ-глобулинов, наличие антинуклеарных антител и многочисленных органо-специфичных и органо-неспецифичных ауто-антител, циркулирующих иммунных комплексов, а также изменений сывороточного комплемента [20].

Персистенция гипокомплементемии, высоких титров антител к двуспиральной ДНК, анти-C1q-антител, сохраняющаяся при проведении иммунодепрессивной терапии, ассоциируется с высокой активностью ВГН и неблагоприятным прогнозом [21].

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние обострений ВГН на его исход, особенно в случаях поздней диагностики обострений и их неадекватной иммунодепрессивной терапии [3]. Течение СКВ в целом и ВГН, в частности, характеризуется довольно частыми обострениями. Частота обострений ВГН после достижения в результате индукционной патогенетической терапии полной или частичной клинической ремиссии колеблется в различных сообщениях от 10 % до 65 % [9, 21, 26, 27].

В связи с неблагоприятным влиянием обострений на прогноз ВГН делаются попытки выделения групп больных с высоким риском развития обострений как с целью их профилактики, так и с целью проведения своевременной адекватной иммунодепрессивной терапии [30].

Была отмечена высокая частота обострений ВГН у больных моложе 25 лет, а также у лиц с персистенцией в циркуляции высоких уровней анти-dsДНК антител [13]. G. Moroni et al. считают, что динамическое изучение титров анти-C1q-антител может служить важным неинвазивным инструментом в своевременной диагностике обострений ВГН [2, 3].

Довольно интересными представляются недавно (2006, 2007 гг.) опубликованные результаты исследований, посвященных изучению факторов риска обострений ВГН. Авторы этих сообщений показали, что факторами риска обострений были: монотерапия глюкокортикоидами, недостаточная эффективность индукционной иммунодепрессивной терапии (у больных с частичной ремиссией частота обострений оказалась выше, чем у лиц с полной клинической

ремиссией), молодой возраст, мужской пол, высокие уровни морфологических индексов активности и хронизации [15, 21, 26, 31].

У больных ВГН одного и того же морфологического класса имеются особенности поражения гломерулярного аппарата, канальцев и интерстиция, определяющие ответ на проводимую патогенетическую терапию, течение ВГН и его прогноз [16, 17].

Это послужило основанием для активных поисков различных комбинаций изменений как гломерулярных, так и тубулярных структур, интерстиция и интраренальных сосудов, позволяющих реально прогнозировать характер течения ВГН и устанавливать оптимальный лечебный режим у конкретного больного ВГН.

В последние десятилетия интенсивно изучается практическая значимость полуколичественного анализа биоптатов почек у больных ВГН с оценкой наличия и выраженности «активных» и «хронических» («неактивных») изменений в гломерулярных, тубулярных структурах и интерстиции. Индексы «активности» и «хронизации» (соответственно ИА и ИХ), рассчитываются по данным такого анализа.

Практическая значимость ИА и ИХ у больных ВГН различными специалистами оценивается неоднозначно. Одни авторы считают, что ИА, характеризующий тяжесть воспалительного процесса в почках, может служить важным критерием прогноза и выбора лечебной тактики. Его высокие значения, ассоциируемые с тяжелой клинической картиной (нефритическим или нефротическим синдромами), а также неблагоприятным прогнозом без адекватного лечения, служат основанием для проведения активной иммунодепрессивной терапии. Снижение ИА под влиянием патогенетической терапии может служить одним из критериев ее эффективности [3, 31, 39].

В тоже время, другие специалисты считают, что ИА, устанавливаемый по данным первоначального прижизненного морфологического исследования почек (т.е. до проведения патогенетической терапии), не может служить надежным критерием прогнозирования исходов ВГН, объясняя эту точку зрения существенным изменением морфологической картины почек в различные сроки течения ВГН как под влиянием патогенетической терапии, так и при естественном течении [15].

По мнению многих авторов, при высоких значениях ИХ возможности патогенетической терапии у больных ВГН ограничены, а прогноз – неблагоприятный. Вместе с тем, другие специалисты менее оптимистично оценивают роль ИХ в прогнозировании эффективности иммунодепрессивной терапии при ВГН, а также характера его течения и исхода [8, 18, 21].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А.Рязанцева // Клин. лаб. диагност. – 2004. – № 3. – С.35-40.
2. Василенко И.В. Морфогенез пролиферативных и непролиферативных форм волчаночного гломерулонефрита / И.В.Василенко, Е.А.Дядык // Буков. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, №1-2. – С.204-206.
3. Дядык А.И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы / А.И. Дядык // Укр. ревматол. журн. – 2002. – № 1. – С.23-29.
4. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз / Е.В. Захарова // Нефрол. диал. – 2006. – Т.5, № 2. – С.116-122.
5. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки / И.А.Тарасова, М.М.Иванова, А.П. Жорняк, В.А.Насонова // Терапевт. арх. – 2003. – № 1. – С.59-62.
6. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – Киев: «Катран груп», 2002. – 214 с.
7. Морфологически неблагоприятные формы волчаночного гломерулонефрита: лечение и прогноз / Е.В. Захарова, Н.А. Михайлова, В.М. Ермоленко [и др.] // Терапевт. арх. – 2003. – № 6. – С.56-60.
8. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек / Е.В. Захарова, Е.И.Ипатьева, Е.И.Тареева [и др.] // Нефрол. диал. – 2006. – Т.8, № 2. – С.128-140.
9. Прохоров Е.П. Особенности современного течения и терапии системной красной волчанки у детей и подростков / Е.П. Прохоров, Т.П. Борисова // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2. – С.60-66.
10. Романова Н.В. Связь фенотипа лимфоцитов с поражением органов и систем при системной красной волчанке / Н.В. Романов// Иммунология. – 2005. – Т.26, № 4. – С.45-48.
11. Свинцицкий А. Системная красная волчанка особенности клинической симптоматики/А. Свинцицкий // Доктор. – 2002. – № 1. – С.22-26.
12. Alarcon G.S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis/dermatomyositis / G.S. Alarcon // Infect. Dis. Clin. N. Amer. – 2006. – Vol.20. – P.849-875.
13. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis / S. Bigler, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova et al. // Amer. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol.51. – P.624-629
14. Ardoin S.P. Developments in the scientific understanding of lupus / S.P.Ardoin, D.S. Pisetsky // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol.10. – P. 218-226.
15. Benseler S.M. Systemic lupus erythematosus / S.M. Benseler, E.D.Silverman // Rheumat. Dis. Clin. N. Amer. – 2007. – Vol. 33, № 3. – P.471-498.

16. Current status of lupus genetics / A.L. Sestak, S.K.Nath, A.H. Sawalha, J.B. Harley // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol.9. – P.210-219.
17. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy / L.Mercadal, S.T.duMontcel, D.Nochy [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol.17. – P.1771-1778.
18. Ferraccioli G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors / G. Ferraccioli // Lupus. – 2008. – Vol.17. – P.533-540.
19. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis / M. Kalaaji, K.A. Fenton, E.S.Mortensen [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol.71. – P.664-672.
20. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis / M. Trendelenburg, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol.21, № 11. – P.3115-3121.
21. Houssiau F.A. Current treatment of lupus nephritis / F.A. Houssiau, E.M. Ginzler // Lupus. – 2008. – Vol. 17, № 5. – P.426-430.
22. Houssiau F.A. Cyclophosphamide in lupus nephritis / F.A. Houssiau // Lupus. – 2005. – Vol.14, № 1. – P.53- 58.
23. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap / G.R. Bihl, M. Petri, D.M. Fine // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol.21, № 7. – P.1749-1752.
24. Lau K.K. Glomerulonephritis / K.K. Lau, R.J. Wyatt // Adolesc. Med. – 2005. – Vol.16. – P.67-85.
25. Leucocytes and the kidney contribute to interstitial inflammation in lupus nephritis / L. Adalid-Peralta, A.Mathian, T.Tran et al. // Kidney Int. – 2008. – Vol.73. – P.172-180.
26. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide / C.C. Mok, K.Y. Ying, W.L. Ng et al. // Amer. J. Med. – 2006. – Vol.119. – P.25-33.
27. Mageed R.A. Immunopathology and the gene therapy of lupus / R.A. Mageed, G.J. Prud'homme // Gene therapy. – 2003. – Vol.10, № 10. – P.861-874.
28. Markowitz G.S. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years / G.S. Markowitz, V.D. D'Agati // Kidney Int. – 2007. – Vol.71, № 3. – P.491-495.
29. Muller S. Pathogenic anti-nucleosome antibodies / S. Muller // Lupus. – 2008. – Vol.17. – P.431-436.
30. Navarra S.V. Immune therapy of lupus: what is on the horizon? / S.V. Navarra // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol.21, № 3. – P.579-581.
31. New approaches to the treatment of glomerular diseases / G.B. Appel, M. Waldman, J. Radhakrishnan // Kidney Int. – 2006. – Vol.70 (Suppl.104). – P.S45-S50.
32. New therapies for systemic lupus erythematosus: cellular targets / R.J. Looney, J. Anolik, I. Sanz // Rheum. Dis. Clin. N. Amer. – 2006. – Vol.32. – P.201-215.
33. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis / J.C. Oates, S. Varghese, A.M. Bland [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol.68, № 6. – P.2588-2592.
34. Rahman A. Mechanisms of the disease. Systemic lupus erythematosus / A. Rahman, D.A. Isenberg // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.358. – P.929-939.
35. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus / Bajaj S., Albert L., Gladman D.D. [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol.27. – P.2822-2826.
36. Seshan S.V. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications / S.V. Seshan, J.C. Jennette // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133, № 2. – P.233-248.
37. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erytematosus revisited / J. J. Weening, V. D. D`Agati, M. M. Schwartz [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65, № 2. – P.521-530.
38. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis / B. Mittal, H. Rennke, A.K. Singh // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2005. – Vol.14. – P.1-8.
39. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus / S.A. Chambers, A. Rahman, D.A. Isenberg // Rheumatology. – 2007. – Vol.46. – P.895-898.
40. Waldman M. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis / M. Waldman, M.P. Madaio // Lupus. – 2005. – Vol.14, № 1. – P.19-24.
41. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early kidney disease / G. Zalba, A. Fortuno, J. Diez // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P.2686-2690.

Надійшла до редакції 8.06.2011.
Прийнята до друку 24.06.2011.