

Совместные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации по ведению волчаночного нефрита у взрослых и детей

(Русскоязычная версия)

Е.В. Захарова

Joint European League Against Rheumatism & European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Adult and Paediatric Lupus Nephritis

Reproduction in Russian

E.V. Zakharova

Русскоязычная версия рекомендаций подготовлена по инициативе РДО с разрешения целевой рабочей группы EULAR по СКВ, осуществлена от имени и по поручению рабочей группы EULAR/ERA-EDTA и одобрена рабочей группой EULAR/ERA-EDTA*.

Воспроизведение русскоязычной версии возможно только с разрешения рабочей группы EULAR/ERA-EDTA и руководства РДО.

Оригинальная версия опубликована в Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771–1782.

Reproduction in Russian prepared at the initiative of RDS by courtesy of the EULAR Task Force on SLE, made on behalf and approved by EULAR/ERA-EDTA Working Group*.

Reproduction rights of Russian version belong to RDS and EULAR/ERA-EDTA Working Group.

Publication of original version: Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771–1782.

* Состав рабочей группы: George Bertias, Maria Tektonidou, Zahir Amoura, Martin Aringer, Ingeborg Bajema, Jo Berden, John Boletis, Ricard Cervera, Thomas Dörner, Andrea Doria, Franco Ferrario, Jürgen Floege, Frederic Houssiau, John P.A. Ioannidis, David Isenberg, Cees G.M. Kallenberg, Liz Lightstone, Stephen D. Marks, Alberto Martini, Gabriela Moroni, Irmgard Neumann, Manuel Praga, Matthias Schneider, Argyre Starra, Vladimir Tesar, Carlos Vasconcelos, Ronald van Vollenhoven, Elena Zakharova, Marion Haubitz, Caroline Gordon, David Jayne, Dimitrios T. Boumpas.

Ключевые слова: волчанка, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, беременность, волчанка у детей.

Цели. Разработать рекомендации по ведению волчаночного нефрита (ВН) у взрослых и детей.

Методы. Посредством поиска в PubMed произведен систематический обзор доказательной базы. Для составления вопросов, установления мнений экспертов и достижения консенсуса использовался модифицированный Дельфийский метод.

Результаты. Иммуносупрессивная терапия должна проводиться на основании данных биопсии почки. Целью терапии является достижение полной ремиссии (протеинурия <0,5 г/сут с нормальной или близкой

Адрес для переписки: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГУЗ «Московская городская клиническая больница имени С.П.Боткина»

Телефон (факс): 8-495-945-17-56. Захарова Елена Викторовна

E-mail: belena.zakharova@gmail.com

к нормальной почечной функцией). Назначение гидроксихлорохина рекомендуется всем пациентам с ВН. С учетом наиболее благоприятного соотношения эффективности и токсичности в качестве инициальной терапии пациентам с изменениями III–IV_A или A/C (±V) классов ВН (по классификации 2003 г. Международного общества нефрологов/Общества почечных морфологов) мы рекомендуем применение препаратов микофеноловой кислоты (МФК) или низких доз циклофосфамида (ЦФ) в сочетании с глюкокортикоидами. У пациентов с неблагоприятными клиническими или морфологическими проявлениями заболевания циклофосфамид может назначаться в бо́льших дозах, тогда как азатиоприн является альтернативным препаратом для более легких случаев. Для лечения ВН с изменениями «чистого» V класса и нефротической протеинурией мы рекомендуем МФК в комбинации с глюкокортикоидами. При достижении положительной динамики на фоне инициальной терапии последующую иммуносупрессию препаратами МФК или азатиоприном рекомендуется проводить в течение, по меньшей мере, 3 лет. Если для инициальной терапии применялись препараты МФК, поддерживающая терапия также должна проводиться с использованием МФК. При отсутствии эффекта от применения МФК или ЦФ мы рекомендуем перейти с МФК на ЦФ и наоборот, или использовать ритуксимаб. При планировании беременности пациентки должны быть переведены на разрешенные для беременных препараты без уменьшения объема терапии. Лечение ВН у детей и взрослых не различается.

Выводы. Рекомендации по ведению ВН были разработаны на основании изучения доказательной базы с последующим достижением консенсуса экспертов.

Objectives. To develop recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis (LN).

Methods. The available evidence was systematically reviewed using PubMed. A modified Delphi method was used to compile questions, elicit expert opinions and reach consensus.

Results. Immunosuppressive treatment should be guided by renal biopsy, and aiming for complete renal response (proteinuria <0,5 g/24-hr with normal or near-normal renal function). Hydroxychloroquine is recommended for all LN patients. Because of a more favourable efficacy/toxicity ratio, as initial treatment for patients with class III–IV_A or A/C (±V) LN according to the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification, we recommend mycophenolic acid (MPA) or low-dose intravenous cyclophosphamide in combination with glucocorticoids. In patients with adverse clinical or histological features, cyclophosphamide can be prescribed at higher doses, while azathioprine is an alternative for milder cases. For pure class V LN with nephrotic-range proteinuria, we recommend MPA in combination with oral glucocorticoids as initial treatment. In patients improving after initial treatment, subsequent immunosuppression with MPA or azathioprine is recommended for at least 3 years; in such cases, initial treatment with MPA should be followed by MPA. For MPA or cyclophosphamide failures, we recommend switching to the other agent, or to rituximab. In anticipation of pregnancy, patients should be switched to appropriate medications without reducing the intensity of treatment. There is no evidence to suggest that management of LN should differ in children versus adults.

Conclusion. Recommendations for the management of LN were developed using an evidence-based approach followed by expert consensus.

Keywords: *lupus, glomerulonephritis, chronic kidney disease, pregnancy, paediatric lupus*

Введение

Волчаночный нефрит (ВН) развивается приблизительно у 50% больных с СКВ и увеличивает риск обострений, сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. В 2008 г. мы опубликовали первые рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) по ведению СКВ [1]. За истекшее с этого момента время было опубликовано несколько контролируемых исследований, результаты которых потребовали обновления рекомендаций. Поскольку в лечении ВН участвуют как интернисты/ревматологи, так и нефрологи, мы сочли необходимым формировать данные рекомендации по ведению ВН под эгидой двух организаций: EULAR и Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA). В рабочую группу вошли эксперты, представляющие обе дисциплины, а также почечные морфологи и педиатры, специализирующиеся на лечении ВН.

Методы

Мы следовали стандартным процедурам EULAR [2] и применяли инструменты оценки для разработки рекомендаций. Используя модифицированный Дельфийский метод, мы подготовили список вопросов,

который был отредактирован на основании поиска литературных источников. Затем произведен систематический поиск в базе данных PubMed, и рассмотрены все публикации на английском языке, доступные на декабрь 2011 г. Далее на основании резюме или полного текста мы произвели отбор найденных публикаций с учетом количества пациентов (стандартные требования: $n \geq 30$ для установки диагноза, мониторингования и прогноза, $n \geq 10$ для лечения). Категоризация степени доказательности основывалась на дизайне и валидности доступных для изучения исследований, обозначалась также сила рекомендаций. После завершения дискуссии рабочая группа остановилась на 28 основных положениях, которые оценивались каждым членом рабочей группы индивидуально (табл. 1 и 2).

Результаты и обсуждение

Показания к выполнению первой биопсии почки при СКВ

Поскольку течение ВН потенциально агрессивно, «порог» показаний к проведению биопсии почки должен быть низким. Любые признаки поражения почек – особенно повторно выявляемая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут в сочетании с клубочковой гематурией и/или

Таблица 1

Рекомендации по ведению больных с СКВ с поражением почек

Основные положения	Среднее (СО)	Медиана (ИКР) ¹
1. Показания к выполнению первой биопсии почки при СКВ Любые признаки поражения почек – в особенности такие изменения в анализах мочи, как повторно определяемая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут в сочетании с клубочковой гематурией и/или клеточными цилиндрами, – должны служить показанием к биопсии почки. В большинстве случаев без биопсии почки обойтись невозможно, так как клинические, серологические и лабораторные данные не позволяют достаточно точно предсказать результаты биопсии.	9,7 (0,5)	10 (1)
2. Гистологическое исследование почечного биоптата Рекомендуется использовать классификацию ISN/RPS 2003 и оценивать активные и хронические изменения в клубочках, канальцах и интерстиции и поражение сосудов, ассоциированное с антифосфолипидными антителами/антифосфолипидным синдромом.	9,6 (0,7)	10 (1)
3. Показания и цели иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита 3.1. Начало иммуносупрессивного лечения должно основываться на данных диагностической биопсии почки. Применение иммуносупрессивных препаратов рекомендуется при нефрите III _A или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$) класса, а также при нефрите «чистого» V класса, если протеинурия превышает 1 г/сут, несмотря на оптимальное использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.	9,4 (0,7)	10 (1)
3.2. Основной задачей лечения волчаночного нефрита является длительное сохранение функции почек, предотвращение обострений заболевания, минимизация побочных эффектов и улучшение качества жизни и выживаемости больных. Целью лечения следует считать достижение полного почечного ответа с соотношением белка/креатинина мочи < 50 мг/ммоль и нормальной или близкой к нормальной (в пределах 10% от нормальной СКФ, если ранее функция была нарушена) почечной функцией. Частичный почечный ответ определяется как снижение протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного и до субнефротического уровня, с нормальной или близкой к нормальной почечной функцией. Желательно, чтобы эффект был достигнут в течение 6 месяцев, и не позже 12 месяцев от начала терапии.	9,6 (0,8)	10 (1)
4. Лечение волчаночного нефрита у взрослых <i>Инициальная терапия</i>		
4.1. Пациентам с волчаночным нефритом III _A или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$) класса в качестве инициальной терапии рекомендуется применение микофеноловой кислоты (МФК) (микофенолата мофетила [ММФ] в целевой дозе 3 г/сут в течение 6 месяцев, или микофенолата натрия в эквивалентной дозе), или малых доз циклофосамида (ЦФ) внутривенно (суммарная доза 3 г в течение 3 месяцев) в сочетании с глюкокортикоидами, эти виды лечения характеризуются наилучшим коэффициентом эффективности/токсичности.	9,3 (0,8)	9 (1)
4.2. У пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (острое нарушение функции почек, большой объем клеточных полулуний и/или фибриноидного некроза) могут быть использованы те же режимы, но ЦФ может применяться в более высоких дозах – (0,75–1 г/м ²) ежемесячно в течение 6 месяцев или внутрь (2–2,5 мг/кг/сут) в течение 3 месяцев.	8,8 (1,3)	9 (2)
4.3. Для повышения эффективности и снижения кумулятивной дозы глюкокортикоидов инициальная терапия должна проводиться с назначением в/в «пульсов» метилпреднизолона в дозе 500–750 мг в течение 3 последовательных дней и затем преднизона внутрь 0,5 мг/кг/сут в течение 4 недель с постепенным снижением до ≤ 10 мг/сут к 4–6 месяцам.	9,0 (1,1)	9 (2)
4.4. При нефрите «чистого» V класса с нефротической протеинурией в качестве инициальной терапии с оптимальным коэффициентом эффективности/токсичности может использоваться МФК (ММФ в целевой дозе 3 г/сут в течение 6 месяцев) в сочетании с преднизоном внутрь (0,5 мг/кг/сут). ЦФ, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) или ритуксимаб рекомендуются в качестве альтернативных вариантов лечения или у больных, не отвечающих на стандартную терапию.	8,9 (1,2)	9 (2)
4.5. Азатиоприн (2 мг/кг/сут) может рассматриваться в качестве альтернативы МФК или ЦФ у отдельных больных без неблагоприятных прогностических факторов (см. 4.2) или в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны, непереносимы или недоступны. Применение азатиоприна ассоциировано с повышенным риском развития обострений.	8,6 (1,3)	9 (2)
<i>Последующая терапия</i>		
4.6. У пациентов с положительной динамикой на фоне инициальной терапии последующую иммуносупрессию рекомендуется проводить МФК в меньших дозах (целевая доза ММФ 2 г/сут) или АЗА (2 мг/кг/сут) в сочетании с низкими дозами преднизона (5–7,5 мг/сут) в течение как минимум 3 лет. После этого может быть предпринята попытка постепенной отмены препаратов, начиная с преднизона.	9,4 (0,9)	10 (1)
4.7. Пациенты, которые ответили на инициальную терапию МФК, должны и далее получать МФК, за исключением тех случаев, когда планируется беременность, в таких случаях больных следует переводить на азатиоприн как минимум за 3 месяца до наступления беременности.	9,4 (0,8)	10 (1)
4.8. Ингибиторы кальциневрина могут применяться при нефрите «чистого» V класса.	9,1 (1,2)	10 (2)

Продолжение табл. 1

Основные положения	Среднее (СО)	Медиана (ИКР) ¹
<i>Рефрактерные формы заболевания</i>		
4.9. В случае неуспешного лечения МФК или ЦФ, т. е. при недостаточном эффекте (см. 3.2) или при выраженных побочных действиях препаратов, мы рекомендуем переводить пациентов с МФК на ЦФ, или с ЦФ на МФК, или назначать ритуксимаб.	9,2 (1,0)	10 (1)
5. Сопутствующая терапия у пациентов с волчаночным нефритом		
5.1. Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина показаны пациентам с протеинурией (соотношение белок/креатинин мочи >50 мг/ммоль) или гипертензией.	9,7 (0,8)	10 (0)
5.2. Снижение холестерина с помощью статинов показано при персистирующей дислипидемии (целовое значение ЛНП 2,58 ммоль/л [100 мг/дл]).	9,2 (1,3)	10 (1)
5.3. Гидроксихлорохин рекомендуется для улучшения исходов, снижения вероятности обострений и ограничения кумулятивного почечного и сердечно-сосудистого повреждения.	9,3 (1,7)	10 (1)
5.4. Следует рассматривать возможность применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с антифосфолипидными антителами, а также препаратов кальция и витамина D и иммунизацию убитыми вакцинами, так как это может способствовать уменьшению коморбидных состояний, ассоциированных как с самим заболеванием, так и с лечением.	9,3 (1,3)	10 (1)
5.5. Следует рассматривать присоединение антикоагулянтной терапии при нефротическом синдроме с альбумином сыворотки <20 г/л, особенно если НС персистирует или имеются антифосфолипидные антитела.	9,2 (1,1)	10 (1)
6. Мониторирование и прогноз при волчаночном нефрите		
6.1. При активном волчаночном нефрите мониторинг следует осуществлять регулярно, с оценкой на каждом визите веса тела, артериального давления, сывороточного креатинина и рСКФ, сывороточного альбумина, протеинурии, мочевого осадка (микроскопия), уровня С3 и С4 сыворотки, антител к двуспиральной ДНК и показателей общего анализа крови. Антифосфолипидные антитела и липидный профиль должны быть исследованы в начале лечения и затем мониторироваться периодически.	9,3 (0,9)	10 (1)
6.2. Изменения уровня сывороточного креатинина (рСКФ), протеинурии, уровня гемоглобина и артериального давления являются предикторами отдаленных исходов при волчаночном нефрите.	9,2 (1,2)	10 (1)
6.3. Осмотры пациентов должны проводиться каждые 2–4 недели в течение первых 2–4 месяцев после установки диагноза или возникновения обострения, и в последующем в зависимости от ответа на терапию. В дальнейшем мониторинг почечной и экстрапочечной активности должно проводиться каждые 3–6 месяцев на протяжении всей жизни больного.	9,1 (1,4)	10 (1)
6.4. В некоторых случаях может оказаться необходимым выполнение повторной биопсии почки – при ухудшении течения или рефрактерности к иммуносупрессивным или биологическим видам терапии (отсутствие снижения протеинурии на ≥50%, персистирование протеинурии в течение более чем 1 года и/или снижение СКФ), при обострении, для подтверждения изменения или прогрессии гистологического класса ВН и изменений индексов хронизации и активности, для получения информации о прогнозе и выявления других видов патологии почек.	9,2 (1,4)	10 (1)
7. Ведение больных с терминальной ХПН при волчаночном нефрите		
7.1. У пациентов с волчанкой могут использоваться все виды заместительной почечной терапии, но при проведении перитонеального диализа у больных, продолжающих получать иммуносупрессию, может быть повышен риск инфекционных осложнений, а при гемодиализе у больных с антифосфолипидными антителами может быть повышен риск тромбозов сосудистого доступа.	9,5 (0,8)	10 (1)
7.2. Трансплантация может быть выполнена в тех случаях, когда активность волчанки отсутствует или выражена минимально в течение не менее чем 3–6 месяцев, наилучшие результаты достигаются при пересадке почки от живого донора или при преэмптивной трансплантации. При подготовке к трансплантации необходимо обследовать больных на наличие антифосфолипидных антител, так как их присутствие ассоциировано с повышенным риском сосудистого повреждения пересаженной почки.	9,4 (0,9)	10 (1)
8. АФС-ассоциированная нефропатия при СКВ		
У пациентов с волчанкой и АФС-ассоциированной нефропатией следует рассматривать дополнительное применение гидроксихлорохина и/или антиагрегантно-антикоагулянтной терапии.	9,0 (1,4)	9 (2)
9. Волчаночный нефрит и беременность		
9.1. Беременность можно планировать у пациенток со стабильным течением волчаночного нефрита и соотношением белок/креатинин мочи <50 мг/ммоль в течение предшествующих 6 месяцев, желательно с СКФ >50 мл/мин. Допустимо применение таких препаратов, как гидроксихлорохин, и при необходимости преднизона в небольших дозах, азатиоприна и/или ингибиторов кальциневрина. Если планируется беременность, объем терапии снижать не следует. В период беременности следует рассматривать возможность применения ацетилсалициловой кислоты для снижения риска преэклампсии. Пациенток следует наблюдать не реже 1 раза в 4 недели, желательно чтобы наблюдение осуществляли специалисты – терапевты и акушеры.	9,3 (1,0)	10 (1)

Окончание табл. 1

Основные положения	Среднее (СО)	Медиана (ИКР) ¹
9.2. Лечение обострений волчаночного нефрита, возникших в период беременности, следует осуществлять указанными выше разрешенными препаратами, в зависимости от тяжести обострения.	9,0 (1,5)	10 (2)
10. Ведение волчаночного нефрита у детей Волчаночный нефрит у детей протекает тяжелее, чем нефрит, развившийся у взрослых пациентов, чаще возникает в дебюте и приводит к более значительным повреждениям, но его диагностика, ведение и мониторинг не отличаются от таковых у взрослых пациентов. Очень важно наличие координированных программ перевода больных под наблюдение «взрослых» специалистов с целью согласования лечения и оптимизации отдаленных исходов.	9,6 (0,7)	10 (1)

¹ Цифрами показаны среднее значение (стандартное отклонение [СО]) и медиана (интерквартильный размах [ИКР]) уровня согласованности рекомендаций между экспертами. Показатель 10 соответствует наиболее высокому уровню согласованности. Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Категории доказательности и сила рекомендаций¹

Рекомендация	Уровень доказательности	Сила рекомендации
1. Показания к первой биопсии почки		
• Диагностически значимый мочевой синдром (протеинурия $\geq 0,5$ г/сут, особенно в сочетании с клубочковой гематурией и/или клеточными цилиндрами)	2	C
• Клинические, серологические и лабораторные данные недостаточно коррелируют с гистологическими данными	2	B
2. Морфологическая оценка почечного биоптата		
• Предпочтительно использовать классификацию ISN/RPS 2003	2	C
• Прогностическая значимость изменений в клубочках	1	A
• Прогностическая значимость индексов активности и хронизации	1	A
• Прогностическая значимость тубулоинтерстициальных изменений	2	B
• Прогностическая значимость изменений, ассоциированных с антифосфолипидными антителами	3	C
3. Показания к иммуносупрессивной терапии и стратегия лечения		
• Требуется биопсия почки	–	C
• Иммуносупрессия при нефрите III _A или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$) класса	1	A
• Иммуносупрессия при нефрите V класса с протеинурией > 1 г/сут	4	C
• Цели терапии: сохранение почечной функции, предупреждение обострений, минимизация побочных эффектов лечения и улучшение качества жизни и выживаемости	–	C
• Прогностическая значимость полного почечного ответа (соотношение белок/креатинин мочи < 50 мг/моль и нормальная или близкая к нормальной СКФ)	1	B
• Прогностическая значимость частичного почечного ответа (снижение протеинурии на $\geq 50\%$ и нормальная или близкая к нормальной СКФ)	1	B
4. Лечение волчаночного нефрита у взрослых		
• III _A или III _{A/C} ($\pm V$) и IV _A или IV _{A/C} ($\pm V$) класс: глюкокортикоиды плюс – микофеноловая кислота (МФК) – низкие дозы циклофосфида (ЦФ) внутривенно	1 1	A ² B
• При наличии прогностически неблагоприятных клинических/гистологических факторов: глюкокортикоиды плюс – МФК – низкие дозы ЦФ внутривенно – высокие дозы ЦФ внутривенно – ЦФ внутрь	2 4 1 3	B C A B

Продолжение табл. 2

Рекомендация	Уровень доказательности	Сила рекомендации
<ul style="list-style-type: none"> Использование глюкокортикоидов: <ul style="list-style-type: none"> – три последовательных «пульса» метилпреднизолона в дозе 500–750 мг – затем преднизон внутрь 0,5 мг/кг/сут в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы 	3 –	C C
<ul style="list-style-type: none"> Нефрит «чистого» V класса с нефротической протеинурией: глюкокортикоиды плюс <ul style="list-style-type: none"> – МФК – высокие дозы ЦФ внутривенно – циклоспорин (более высокий риск рецидивов нефротического синдрома) – такролимус – ритуксимаб 	2 2 2 3 4	B A A B C
<ul style="list-style-type: none"> Использование азатиоприна (АЗА) при волчаночном нефрите <ul style="list-style-type: none"> – у отдельных больных в отсутствие неблагоприятных клинических и гистологических прогностических факторов <ul style="list-style-type: none"> ♦ нефрит III–IV класса ♦ нефрит V класса (без нефротической протеинурии) – если МФК или ЦФ противопоказаны, непереносимы или недоступны – ассоциировано с более высоким риском обострений 	2 4 – 2	B C C B
<ul style="list-style-type: none"> Последующая иммуносупрессия при нефрите III–IV или V класса: <ul style="list-style-type: none"> – МФК или АЗА в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов – если индукция проводилась МФК и была успешной – продолжить МФК – АЗА предпочтителен, если планируется беременность – длительность иммуносупрессивной терапии: не менее 3 лет – после этого может быть предпринята попытка постепенной отмены терапии, начиная с глюкокортикоидов 	1 – – 3 – 4	A C C C C C
<ul style="list-style-type: none"> Лечение МФК или ЦФ неэффективно: <ul style="list-style-type: none"> – перейти с МФК на ЦФ – перейти с ЦФ на МФК – добавить ритуксимаб или перейти на него 	4 4 4	C C C
5. Сопутствующая терапия		
<ul style="list-style-type: none"> Ингибиторы АПФ или БРА при протеинурии или гипертензии 	2	B
<ul style="list-style-type: none"> Снижение холестерина с помощью статинов при персистирующей дислипидемии 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Гидроксихлорохин 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> Ацетилсалициловая кислота у пациентов с антифосфолипидными антителами 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Витамин D и препараты кальция 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Иммунизация убитыми вакцинами 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Антикоагулянтная терапия при нефротическом синдроме с уровнем сывороточного альбумина <20 г/л 	–	C
6. Мониторирование и прогноз при волчаночном нефрите		
<ul style="list-style-type: none"> Креатинин сыворотки и СКФ, протеинурия, микроскопия осадка для определения активности 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Вес тела и измерение артериального давления для оценки активности и ответа на терапию 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Диагностическая значимость: <ul style="list-style-type: none"> – С3 в сыворотке – С4 в сыворотке – антител к двуспиральной ДНК в сыворотке – общего анализа крови – сывороточного альбумина 	2 2 2 3 3	B B B C C
<ul style="list-style-type: none"> Прогностическая значимость: <ul style="list-style-type: none"> – антифосфолипидных антител – липидов сыворотки 	2 2	B B
<ul style="list-style-type: none"> Прогностическая значимость динамики: <ul style="list-style-type: none"> – сывороточного креатинина/СКФ – протеинурии – гемоглобина – артериального давления 	1 1 2 1	A A B A

Окончание табл. 2

Рекомендация	Уровень доказательности	Сила рекомендации
<ul style="list-style-type: none"> Частота мониторинга: <ul style="list-style-type: none"> – каждые 2–4 недели в течение первых 2–4 месяцев с момента установки диагноза или развития обострения – не реже чем каждые 3–6 месяцев на протяжении всей последующей жизни 	– –	C C
<ul style="list-style-type: none"> Повторная биопсия почки: <ul style="list-style-type: none"> – обеспечивает полезную информацию при ухудшении течения, рефрактерности к лечению или обострении – данные биопсии обладают большой прогностической значимостью 	3 2	C B
7. Терминальная ХПН при СКВ		
<ul style="list-style-type: none"> Все методы заместительной почечной терапии могут применяться и достаточно безопасны 	2	B
<ul style="list-style-type: none"> У пациентов на перитонеальном диализе повышен риск инфекционных осложнений 	2	B
<ul style="list-style-type: none"> При наличии антифосфолипидных антител повышен риск тромбозов сосудистого доступа 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> Трансплантация: <ul style="list-style-type: none"> – исходы лучше при отсутствии активности или минимальной активности волчанки в течение 3–6 месяцев – исходы лучше при использовании почек от живых доноров по сравнению с трупными – исходы лучше при выполнении преэмптивной трансплантации – у пациентов с антифосфолипидными антителами повышен риск сосудистых осложнений 	3 2 3 2	C B C B
8. Лечение АФС-ассоциированной нефропатии		
<ul style="list-style-type: none"> Гидроксихлорохин 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Антиагреганты/антикоагулянты 	–	C
9. Волчаночный нефрит и беременность		
<ul style="list-style-type: none"> Безопасна при неактивной СКВ с соотношением белок/креатинин мочи <50 мг/моль в течение предшествующих 6 месяцев <ul style="list-style-type: none"> – Желательна СКФ более 50 мл/мин 	2 –	B C
<ul style="list-style-type: none"> Безопасны и эффективны следующие препараты: <ul style="list-style-type: none"> – гидроксихлорохин – низкие дозы преднизолона – азатиоприн – ингибиторы кальциневрина 	3 4 4 4	B C C C
<ul style="list-style-type: none"> Интенсивность терапии не должна уменьшаться в связи с предстоящей беременностью 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Назначение ацетилсалициловой кислоты с целью уменьшения риска преэклампсии 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> Обследование каждые 4 недели, желательно с осмотром терапевта и акушера 	–	C
<ul style="list-style-type: none"> Лечение обострений нефрита может проводиться вышеперечисленными безопасными препаратами, а также ингибиторами кальциневрина, внутривенным иммуноглобулином, иммуноадсорбцией и плазмообменами 	–	C
10. Волчаночный нефрит у детей		
<ul style="list-style-type: none"> Встречается чаще, чем при развитии СКВ во взрослом возрасте 	1	A
<ul style="list-style-type: none"> Протекает тяжелее с более значительными повреждениями по сравнению с развитием заболевания у взрослых 	2	B
<ul style="list-style-type: none"> Мониторинг такой же, как у взрослых 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> Лечение такое же, как у взрослых 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> Большое значение имеют координированные программы перевода больных к «взрослым» специалистам 	–	C

¹ Качество доказательной базы имеет градации 1–4, а сила рекомендаций – градации А–С.

² МФК подразумевает или микофенолата мофетил (ММФ), или кишечнорастворимую форму микофенолата натрия в эквивалентной дозе на основании имеющихся данных о сравнительной эффективности этих препаратов. В большинстве контролируемых исследований ВН использовался ММФ.

клеточными цилиндрами – являются показанием к биопсии. Клинические, серологические и лабораторные данные не позволяют точно предсказать гистологические находки. Несмотря на то что наиболее значимые гистологические изменения обычно выявляются при выраженной протеинурии, выполнение биопсии почки целесообразно также в случаях изолированной персистирующей клубочковой гематурии и изолированной лейкоцитурии (при исключении других ее причин, таких как инфекция и лекарственное повреждение) [3, 4]. Биопсия почки показана также и в редких случаях развития почечной недостаточности при отсутствии изменений в анализах мочи.

Низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциирована с хроническими изменениями, выявляемыми при гистологическом исследовании, и с ускоренным дальнейшим снижением СКФ [5–9]. В клинической практике приемлемы традиционные методы расчета СКФ, такие как формулы Кокрофта–Голта и MDRD у взрослых, и формула Шварца у детей, хотя они и не полностью валидированы для СКВ [10, 11]. При СКФ <30 мл/мин необходимость биопсии почки диктуется нормальными размерами почек (>9 см в длину у взрослых) и/или очевидными признаками активности почечного процесса, в особенности наличием протеинурии и активного мочевого осадка (измененных эритроцитов – клубочковая гематурия, лейкоцитов и/или клеточных цилиндров). Биопсию, если к тому нет противопоказаний, следует выполнять в течение первого месяца с момента начала заболевания, желательно до начала применения иммуносупрессивных препаратов [12–14]. Вместе с тем в тех случаях, когда биопсия почки не может быть выполнена быстро, лечение высокими дозами глюкокортикоидов откладывать не следует.

Морфологическая оценка почечного биоптата

Мы рекомендуем пользоваться классификационной системой Международного общества нефрологов/Общества почечных морфологов 2003 г. [15–17] с оценкой активных и хронических изменений клубочков, канальцев и интерстиция [18–21] и сосудистых изменений, ассоциированных с антифосфолипидными антителами/антифосфолипидным синдромом [22, 23]. Адекватный по объему столбик почечной ткани, содержащий ≥8 клубочков, должен быть исследован методом световой микроскопии [15, 24] с окраской гематоксилин-эозином, PAS, трихомом по Масону и серебрением. Рекомендуется проводить также иммунофлюоресцентное или иммуногистохимическое исследование для выявления депозитов иммуноглобулинов и комплемента (необходимо определять иммуноглобулины G, A, M, а также C3, C1q, κ и λ легкие цепи) [12, 21, 25, 26]. Электронная микроскопия облегчает распознавание пролиферативных и мембранозных изменений и при возможности также должна быть выполнена [19, 27–29].

Показания и цели иммуносупрессивной терапии при ВН

Основной задачей лечения является длительное поддержание сохранной почечной функции и пре-

дупреждение обострений при отсутствии осложнений терапии, а также улучшение качества жизни и выживаемости больных. Основой лечения является совместно принятое пациентом и врачом решение. Иммуносупрессивная терапия, как правило, не показана при ВН с изменениями I и VI класса при отсутствии внепочечных признаков активности волчанки [30–32].

Целью лечения является полный почечный ответ (полная ремиссия), который определяется как достижение соотношения белок/креатинин мочи <50 мг/ммоль (при более грубой оценке этому эквивалентна протеинурия <0,5 г/сут) с нормальной или близкой к норме СКФ (в пределах 10% ниже нормальной СКФ, если ранее СКФ была снижена). Частичный почечный ответ (частичная ремиссия) определяется как снижение протеинурии до ≥50% от исходной с достижением субнефротического уровня, с нормальной или близкой к норме СКФ. Желательно достижение ответа в течение 6 месяцев и не позднее 12 месяцев от начала инициальной терапии [9, 33–35]. Под улучшением понимается любая степень снижения протеинурии и нормализация или стабилизация СКФ. Несмотря на то что частичный ответ ассоциирован с худшим, по сравнению с полным ответом, прогнозом [34, 36, 37], его достижение может считаться приемлемым результатом в тех случаях, когда все возможности терапии исчерпаны или никакое лечение не может проводиться вследствие индивидуальной непереносимости.

После достижения ответа на инициальную терапию могут развиваться обострения в виде нарастания протеинурии или формирования нефротического синдрома, последний неблагоприятно сказывается на почечных исходах [34, 37–39]. Обострения нефритического синдрома проявляются повышением сывороточного креатинина ≥30% от исходного уровня, регистрируемым при повторных исследованиях (или снижением СКФ ≥10%), и/или появлением активного мочевого осадка с нарастанием клубочковой гематурии до ≥10 эритроцитов в поле зрения (независимо от изменений уровня протеинурии). Под протеинурическим обострением понимается удвоение (при повторных исследованиях) соотношения белка/креатинина мочи до >100 мг/ммоль после полной ремиссии и до >200 мг/ммоль – после частичной ремиссии [34, 37, 38].

Лечение взрослых пациентов с ВН

Инициальная терапия. Лечение пациентов с ВН должно по возможности осуществляться в центрах, располагающих опытом в этой области [40]. Ранние исследования по применению иммуносупрессивных препаратов показали, что для выявления различий в частоте неблагоприятных исходов, таких как удвоение сывороточного креатинина, терминальная ХПН (тХПН) и смерть, большое значение имеет длительность наблюдения (более 5 лет) [41–43]. При этом неблагоприятные исходы развиваются достаточно редко и могут наблюдаться лишь на поздних стадиях ВН. «Промежуточные» исходы, такие как почечный ответ и обострения ВН, которые развиваются у большинства больных в течение первых двух лет после начала инициальной терапии, коррелируют с неблагоприятными исходами, выявляемыми при длительном наблюдении,

и обычно используются в качестве конечных точек при проведении исследований [9, 33–35, 37–39, 44]. Однако эти корреляции не гарантируют, что «промежуточные» исходы являются суррогатными для всех больных, у некоторых пациентов могут возникать неблагоприятные отдаленные исходы, не совпадающие с «промежуточными».

К настоящему времени данные о длительном наблюдении при применении МФК отсутствуют (табл. 3). Тем не менее результаты исследования ALMS [45], самого крупного исследования ВН, показали, что частота благоприятных ответов на 6-месячную терапию МФК (целевая доза микофенолата мофетила [ММФ] 3 г/сут) и циклофосфамидом (ЦФ) внутривенно (ежемесячные «пульсы» в дозе 0,5–1 г/м²) сопоставима. Эти данные, а также простота применения ММФ и более благоприятный профиль в отношении гонадотоксичности [46–48], дают основания рекомендовать МФК для инициальной терапии в большинстве случаев ВН III–IV класса. Доказательная база, накопленная в трансплантологии [49, 50], и единственное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), выполненное у больных с ВН [51], позволяют полагать, что эффективность ММФ и кишечнорастворимой формы натриевой соли микофеноловой кислоты (к-рМФК), по всей вероятности, одинакова. В настоящее время и до тех пор, пока не будет произведена дальнейшая валидация, рабочая группа полагает, что в лечении ВН могут быть использованы оба препарата МФК и что доза к-рМФК 720 мг примерно эквивалентна дозе ММФ 1 г. Мы также рекомендуем низкие дозы ЦФ внутривенно (суммарная доза 3 г

в течение 3 месяцев) в сочетании с глюкокортикоидами (0,5 мг/кг/сут) в качестве инициальной терапии ВН III–IV (±V) классов для представителей белой расы на основании лучшего соотношения эффективности/токсичности этой схемы по сравнению с более высокими дозами ЦФ [44, 52].

Единственное РКИ у пациентов с «чистым» V классом ВН показало, что сочетание глюкокортикоидов с внутривенным ЦФ (6 пульсов, проводимых 1 раз в 2 месяца в дозе 0,5–1 г/м²) было более эффективным, чем применение одних только глюкокортикоидов. Комбинация глюкокортикоидов с циклоспорином также была эффективной, но частота рецидивов нефротического синдрома при использовании циклоспорина была значительно выше по сравнению с ЦФ [53]. Кроме того, совместный анализ подгрупп с «чистым» V классом ВН в двух других РКИ показал, что антипротеинурический эффект МФК и высоких доз ЦФ внутривенно у этих больных оказался сопоставимым [54]. Экстраполируя данные этих исследований и учитывая более благоприятный у МФК по сравнению с ЦФ профиль гонадотоксичности, мы рекомендуем МФК для инициальной терапии в большинстве случаев ВН V класса с нефротической протеинурией. Эффективность режима с применением низких доз ЦФ при ВН V класса не исследовалась.

Анализ подгрупп пациентов в исследовании ALMS показал, что МФК наиболее эффективна у пациентов африканского происхождения [45, 55], однако для того чтобы рекомендовать предпочтительное использование МФК у этих больных, необходимо дальнейшее подтверждение этих данных. Post-hoc-анализ результатов лечения у 32 пациентов с исходной СКФ <30 мл/мин/1,73 м² в исследовании ALMS [45] и данные двух контролируемых исследований у больных с тяжелыми по гистологическим данным формами ВН [56, 57] говорят в пользу применения МФК у пациентов с нарушением функции почек или с полунуниями. Однако, по данным РКИ, проводившегося с включением только пациентов с тяжелым нефритом (СКФ 25–80 мл/мин или с полунуниями/некрозами в >25% клубочков), эффективными оказались лишь высокие дозы ЦФ внутривенно [58]. Данные РКИ [59] и 10-летнего наблюдения [60] дают основания полагать, что азатиоприн также может применяться при ВН III–IV класса, но поскольку при этом возрастает риск почечных обострений (относительный риск 4,5), рабочая группа рекомендует использовать этот вид лечения только в легких случаях (сохранная функция почек и отсутствие неблагоприятных гистологических признаков).

Рекомендации по внутривенному введению метил-преднизолона (в/в МП) в виде «пульсов» с целью снижения кумулятивной дозы глюкокортикоидов в инициальный период терапии и уменьшения побочных эффектов экстраполированы из контролируемых исследований [43, 52, 61, 62]. Более высокие дозы глюкокортикоидов (преднизон внутрь 0,7–1 мг/кг/сут) могут использоваться при тяжелых формах ВН и тяжелых экстраренальных проявлениях волчанки или в тех случаях, когда в/в МП недоступен или противопоказан. Клинический опыт позволяет предполагать, что повторные курсы из трех последовательных «пульсов» в/в МП могут применяться в тех случаях, когда в течение

Таблица 3

Планирование дальнейших исследований

- Специальные тренинги для почечных морфологов с целью улучшения качества интерпретации данных биопсии при волчаночном нефрите и достижения согласия между морфологами при оценке конкретных случаев
- Дальнейшее выявление и валидация биомаркеров, наилучшим образом отражающих морфологические изменения и активность, и тяжесть почечного процесса
- Получение данных об эффективности и безопасности применения микофеноловой кислоты при длительном (более 5 лет) наблюдении
- Получение данных, которые бы позволили сформировать рекомендации о продолжении иммуносупрессивной терапии более 3 лет
- Определение роли добавления ингибиторов кальциневрина, ритуксимаба или белимумаба к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии при остаточных явлениях почечного заболевания
- Получение дополнительных данных об изменениях схем лечения при отсутствии эффекта
- Проведение крупных исследований с длительным периодом наблюдения для оценки прогностической значимости АФС-ассоциированной нефропатии и наличия антифосфолипидных антител при волчаночном нефрите
- Проведение контролируемых исследований для оценки роли антиагрегантной/антикоагулянтной терапии при АФС-нефропатии
- Проведение РКИ волчаночного нефрита у детей с очень длительным (более 10–15 лет) периодом наблюдения для полной оценки влияния различных стратегий и методов лечения на пациентов детского возраста

первых 3 месяцев терапии не удается достичь положительной динамики.

При ВН II класса с протеинурией >1 г/сут, сохраняющейся, несмотря на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно если имеется также клубочковая гематурия, мы рекомендуем низкие или средние дозы глюкокортикоидов (преднизон 0,25–0,5 мг/кг/сут) в виде монотерапии или при необходимости с добавлением азатиоприна (1–2 мг/кг/сут) в качестве стероид-сберегающего агента. Применение глюкокортикоидов или глюкокортикоидов в комбинации с иммуносупрессантами может рассматриваться и в случаях ВН I класса с признаками подоцитопатии по данным электронной микроскопии (болезнь минимальных изменений) [63, 64] или интерстициального нефрита [65, 66].

Последующая терапия. При достижении положительного эффекта инициальной терапии с целью консолидации почечного ответа и предотвращения осложнений мы рекомендуем проведение последующей иммуносупрессии. В европейской когорте пациентов азатиоприн и МФК, применявшиеся после инициального лечения низкими дозами ЦФ внутривенно, оказались эквивалентными по эффективности [67]. Однако более крупное РКИ, в котором инициальное лечение осуществлялось МФК или ЦФ внутривенно (ежемесячные «пульсы» 0,5–1 г/м²), а последующее, при наличии ответа на инициальную терапию – МФК или азатиоприном, выявило различия в пользу МФК [68]. В этом исследовании при использовании МФК как в период инициальной, так и последующей терапии отмечена большая его эффективность по сравнению с последующим применением азатиоприна после инициальной терапии МФК. Поэтому рабочая группа рекомендует продолжать применение МФК, если в инициальном периоде этот препарат был эффективен. Применение ингибиторов кальциневрина может рассматриваться в отдельных случаях при сохранной функции почек, эта рекомендация основана на данных нескольких РКИ [69–71]. ЦФ внутривенно в виде ежеквартальных «пульсов» также может использоваться в отдельных случаях [43, 58, 72], но кумулятивная доза ЦФ должна быть минимизирована, особенно у женщин в связи с риском аменореи и бесплодия [73], а также у мужчин, если они планируют иметь детей.

Данных, позволяющих давать рекомендации по продолжительности лечения более трех лет, в настоящее время нет [67, 68]; более длительное лечение должно быть индивидуализировано, и следует стремиться в первую очередь постепенно отменять глюкокортикоиды, а затем уже иммуносупрессанты. Попытка постепенного титрования дозы может быть предпринята с целью достижения наилучшего соотношения эффективности и риска. Для уменьшения токсичности часто возникает необходимость титрования дозы МФК (доза 1–2 г/сут может быть вполне эффективна при длительном применении). В настоящее время проводятся исследования, касающиеся мониторинга концентрации МФК в крови для уменьшения побочных эффектов и повышения эффективности [74–76], однако необходимость такого мониторинга следует рассматривать лишь при СКФ <30 мл/мин.

Рефрактерные формы заболевания. Для достижения полного почечного ответа может потребоваться до двух лет, лишь <30–40% пациентов достигают такого эффекта в течение первых 6 месяцев лечения [48, 59]. Перевод на альтернативные схемы лечения рекомендуется в тех случаях, когда не отмечается никакого улучшения в течение 3–4 месяцев, или в течение 6–12 месяцев не развивается частичный ответ, или же после двух лет лечения не достигнут полный ответ. Пациенты, не ответившие на МФК или ЦФ, согласно данным неконтролируемых исследований, могут быть переведены с МФК на ЦФ, или с ЦФ на МФК [77, 78], либо может быть назначен ритуксимаб (антитела против CD20) в качестве дополнительного препарата или в виде монотерапии [79, 80]. Кроме того, могут применяться ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) [81–83], внутривенный иммуноглобулин [84], плазмообмены (при быстро прогрессирующем гломерулонефрите) [49, 85], или иммуноадсорбция у больных, не ответивших на другие виды терапии, или при непереносимости всех других видов лечения [86, 87]. Данные, касающиеся лефлюномида, в настоящее время ограничены [88].

Сопутствующая терапия у больных ВН

Мы рекомендуем контролировать риски сердечно-сосудистых заболеваний так же, как у пациентов с хронической болезнью почек без СКВ, хотя преимущества такого контроля специально для СКВ продемонстрированы не были [89]. Осложнения хронической почечной недостаточности (анемия, сердечно-сосудистые заболевания, костно-минеральные нарушения) подлежат такому же лечению, как у пациентов без СКВ. Блокаторы РААС рекомендуются в качестве препаратов первой линии у всех больных (за исключением беременных женщин) при наличии значительной протеинурии или гипертензии, эта рекомендация основана: а) на доказательствах антипротеинурического, антигипертензивного и ренопротективного действия этих препаратов [90–92]; б) недостатке данных о сравнительной эффективности других классов антигипертензивных препаратов при ВН. Дозы препаратов следует титровать для достижения максимального антипротеинурического эффекта с помощью мониторинга артериального давления (целевой уровень <130/80 мм рт. ст.), калия крови и уровня СКФ. Эпидемиологические исследования [93, 94] и данные наблюдения в контролируемом исследовании [95] показали, что использование гидроксихлорохина ассоциировано с повышением частоты почечного ответа, меньшим количеством обострений и снижением выраженности почечного повреждения. Гидроксихлорохин (6,5 мг/кг/сут или 400 мг/сут, даже если эта доза ниже рассчитанной на массу тела) безопасен у пациентов с исходно нормальными данными офтальмологического исследования, коррекция дозы может потребоваться при СКФ <30 мл/мин. Ежегодный офтальмологический скрининг рекомендуется после 5 лет лечения, или ранее – в тех случаях, когда имеются факторы риска повреждения сетчатки [96]. Согласно рекомендациям EULAR, иммунизация пациентов с СКВ должна осуществляться убитыми вакцинами [97, 98].

Мониторирование и прогноз при ВН

Пациенты должны регулярно наблюдаться согласно рекомендациям EULAR [99], мониторинг включает ежегодное исследование мазков отделяемого из влагалища и цервикального канала у женщин [100, 101] и у пациенток, получающих иммуносупрессивное лечение, определение уровня иммуноглобулинов сыворотки в начале лечения и затем ежегодно для оценки риска инфекционных осложнений. Контроль веса тела, артериального давления, креатинина крови и расчетной СКФ, сывороточного альбумина, протеинурии, мочевого осадка (микроскопическая оценка), уровней С3/С4 и антител к двуспиральной ДНК в сыворотке и показателей общего анализа крови необходимы для оценки активности заболевания и ответа на терапию, хотя их индивидуальная прогностическая значимость в отношении неблагоприятных исходов в каждый конкретный момент времени невелика.

Соотношение белка/креатинина мочи в разовых утренних порциях является значимым и воспроизводимым методом оценки протеинурии у детей и мониторинга динамики протеинурии у взрослых пациентов [102–104]. Возможно определение протеинурии в суточной моче или в моче, собранной за 12 часов – в начале лечения и для оценки ответа на терапию. Повторное выявление клеточных цилиндров обладает чувствительностью и специфичностью >80% в отношении почечных обострений [105].

Несмотря на то что уровень С3 в сыворотке в целом характеризуется большей чувствительностью, чем С4 (72–85 и 28–74% соответственно), оба эти исследования обладают недостаточной специфичностью в отношении активного ВН [106, 107]. Диагностическая точность определения уровня антител к двуспиральной ДНК также невысока, с коэффициентом положительной и отрицательной вероятности 1,5–4,8 и 0,3–0,8 соответственно. Могут применяться как метод Farr, так и метод ELISA, хотя первый обеспечивает более высокие показатели чувствительности и специфичности [106, 108–110]. Антитела к С1q [106, 111] и антитела к нуклеосомам [112–114] обладают большей чувствительностью и специфичностью в отношении активности нефрита, но требуется дальнейшая стандартизация и валидация этих методов оценки. Динамика серологических показателей является более значимым фактором, чем абсолютные показатели, и позволяет подтвердить уже возникшее обострение ВН или его угрозу, но повторять эти исследования следует не чаще одного раза в месяц. В отсутствие протеинурии активные серологические признаки (снижение С3/С4 и/или повышение уровня антител к двуспиральной ДНК) и/или мочевого осадок не могут служить показанием к преемпитивному лечению, но диктуют необходимость более тщательного наблюдения за больными. Повторная биопсия почки дает дополнительную прогностическую информацию [115–118] и может быть полезна для принятия решения в отношении методов терапии у пациентов с обострением нефрита, развившимся после ранее достигнутого полного почечного ответа, или у больных с рефрактерным течением заболевания. Кроме того, повторные биопсии могут проводиться в рамках клинических

исследований для оценки эффективности терапии и изменений шкалы хронизации [8, 119].

Ведение терминальной ХПН при ВН

Несмотря на иммуносупрессивную терапию, у 10–30% больных с ВН в течение 15 лет с момента установки диагноза развивается терминальная ХПН. Осложнения хронической почечной недостаточности (анемия, сердечно-сосудистые заболевания, минерально-костные нарушения) подлежат такому же лечению, как у пациентов без СКВ. У больных с высокой активностью заболевания, продолжающих получать иммуносупрессивное лечение, могут развиваться инфекционные осложнения (в том числе перитониты), увеличивающие заболеваемость и смертность в этой группе пациентов [120–123]. Несмотря на то что у большинства больных с тХПН на диализе клиническая и серологическая активность имеет тенденцию к стиханию [120, 124–126], все-таки существует вероятность развития как почечных, так и экстраренальных обострений волчанки [127–130].

Сравнительные исследования [131, 132] и данные об отдельных группах пациентов [133, 134] свидетельствуют о том, что больные с СКВ могут быть подходящими кандидатами для трансплантации почки, если трансплантация выполняется при отсутствии или при очень низком уровне клинической (а в идеале – и серологической) активности волчанки в течение как минимум 3–6 месяцев [135]. Наилучшие результаты получены при трансплантации от живых доноров [136–138] и при преемпитивной трансплантации [139]. У пациентов с умеренными и высокими титрами антифосфолипидных антител повышен риск тромботических осложнений, и им в порядке предоперационной подготовки и после операции могут назначаться антикоагулянты [140–143]. Рецидивы ВН в трансплантате с трудом поддаются лечению, но вместе с тем редко являются причиной потери трансплантата [136, 144, 145].

Нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом (АФС) – АФС-ассоциированная нефропатия (АФСН) при СКВ

Антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) могут быть ассоциированы с определенным типом сосудистой нефропатии (АФСН) с формированием таких неблагоприятных прогностических факторов как гипертензия, нарушение функции почек и интерстициальный фиброз [146–149]. Гистологические признаки, свойственные АФСН, присутствуют у 20–30% больных СКВ [146, 150] и включают в себя тромботическую микроангиопатию и хронические изменения, такие как гиперплазия интимы, организованные тромбы с реканализацией, очаговая атрофия коры и фиброзная окклюзия артерий/артериол, что требует дифференциальной диагностики с тромботической тромбоцитопенической пурпурой/гемолитико-уремическим синдромом и злокачественной гипертензией. Несмотря на недостаточное количество

доказательств, основанных на контролируемых исследованиях, у таких больных следует рассматривать возможность применения гидроксихлорохина и/или антиагрегантно-антикоагулянтной терапии в сочетании с иммуносупрессивным лечением при наличии нефрита. Пациенты с доказанным АФС должны получать антикоагулянтную терапию [151].

ВН и беременность

У пациенток с неактивной волчанкой и соотношением белок/креатинин мочи <50 мг/ммоль в течение предшествующих 6 месяцев возможно планирование беременности, при этом желательно, чтобы СКФ была >50 мл/мин. В идеале ведение беременной женщины с ВН должно осуществляться мультидисциплинарной командой. Если течение почечного процесса стабильное, лечение проводится теми же препаратами, которые являются разрешенными и были рекомендованы при консультировании до наступления беременности (гидроксихлорохин, преднизолон, азатиоприн). Лечение гидроксихлорохином должно быть начато (или продолжено, если оно проводилось ранее) [152, 153] в тех случаях, когда требуется прекращение иммуносупрессивной терапии. МФК и ЦФ не должны применяться в течение 3 месяцев, а биологические агенты – как минимум в течение 4 месяцев (в зависимости от препарата) до зачатия. Контроль артериального давления к моменту зачатия должен осуществляться без использования блокаторов РААС, так как они обладают тератогенным эффектом в первом триместре. Если это не удалось сделать заранее, следует перевести пациентку на другие препараты, такие как нифедипин или лабетолол, сразу же после подтверждения беременности [154, 155]. Для снижения риска преэклампсии рекомендуется ацетилсалициловая кислота [156]. У больных с АФС риск неблагоприятного исхода беременности повышен [154, 157, 158], и у таких пациенток необходимо рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами и/или применения ацетилсалициловой кислоты, в зависимости от акушерских и тромботических осложнений в анамнезе [151]. Варфарин должен быть отменен сразу же после подтверждения беременности. Пациентки с нефритической протеинурией также являются кандидатами для проведения антикоагулянтной терапии.

При мониторинговании активности следует учитывать, что любое снижение уровней С3/С4 в сыворотке беременных с СКВ является значимым, поскольку в норме во время беременности эти показатели повышаются [159]; однако прежде чем диагностировать обострение почечного процесса, может понадобиться дополнительное обследование для исключения преэклампсии [160]. В случаях активного течения заболевания или при развитии преэклампсии рекомендуется вести больных совместно с акушерами [158]. Необходимо в обязательном порядке тщательное наблюдение в послеродовом периоде в связи с риском обострения заболевания. Помимо разрешенных при стабильном течении ВН препаратов в рефрактерных случаях возможно применение ингибиторов кальциневрина, внутривенного иммуноглобулина и выполнение плазмообменов – в зависимости от тяжести заболевания [156, 161].

Ведение ВН у детей

Риск поражения почек при СКВ у детей выше, чем у взрослых (отношение шансов 1,5–2,4), и нефрит часто является основным клиническим проявлением в дебюте заболевания при «детской» волчанке. Помимо повышения артериального давления, лихорадки, лимфаденопатии, кожных и суставных проявлений [162], течение СКВ у детей с ВН характеризуется длительностью сохраняющейся активностью заболевания. Соответственно, иммуносупрессивная терапия проводится в более интенсивном режиме и наносит больший вред, чем у взрослых пациентов, в основном за счет токсичности глюкокортикоидов [163–168]. Диагностика, ведение и мониторинг базируются на данных, экстраполированных из исследований у взрослых пациентов, и ограниченного числа нерандомизированных исследований у детей с ВН [169–172]. Кроме того, имеются дополнительные данные об отрицательном воздействии активности заболевания и применения глюкокортикоидов на рост детей и об изменениях облика, вызванных лечением. Все это создает значительные психологические проблемы, особенно у подростков с формирующейся самооценкой, и может влиять на комплаентность больных.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Bertsias G, Ioannidis J.P., Boletis J. et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 195–205.
2. *Dougados M., Betteridge N., Burmester G.R. et al.* EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 1172–1176.
3. *Appenzeller S., Clark A., Pineau C. et al.* Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2010. Vol. 19. P. 793–796.
4. *Rabman P., Gladman D.D., Ibanez D. et al.* Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2001. Vol. 10. P. 418–423.
5. *Leaker B., Fairley K.F., Dowling J. et al.* Lupus nephritis: clinical and pathological correlation // *Q. J. Med.* 1987. Vol. 62. P. 163–179.
6. *Nossent H.C., Henzen-Logmans S.C., Vroom T.M. et al.* Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients // *Arthritis Rheum.* 1990. Vol. 33. P. 970–977.
7. *Tisseverasinghe A., Lim S., Greenwood C. et al.* Association between serum total cholesterol level and renal outcome in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. P. 2211–2219.
8. *Grootscholten C., Bajema I.M., Florquin S. et al.* Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. P. 924–937.
9. *Reich H.N., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al.* Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. P. 914–920.
10. *Kasitanon N., Fine D.M., Haas M. et al.* Estimating renal function in lupus nephritis: comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft Gault equations // *Lupus.* 2007. Vol. 16. P. 887–895.
11. *Petri M., Bockenstedt L., Colman J. et al.* Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy // *Kidney Int.* 1988. Vol. 34. P. 832–839.
12. *Esdaile J.M., Levinton C., Federgreen W. et al.* The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature // *Q. J. Med.* 1989. Vol. 72. P. 779–833.

13. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S. et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 1541–1548.
14. Faurschou M, Starklint H, Halberg P. et al. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. P. 1563–1569.
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 241–250.
16. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—a UK-wide study // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. Vol. 30. P. 1030–1035.
17. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S. et al. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 223–230.
18. O'Dell JR, Hays RC, Guggenbeim SJ. et al. Tubulointerstitial renal disease in systemic lupus erythematosus // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145. P. 1996–1999.
19. Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H. et al. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy // *Q. J. Med.* 1991. Vol. 81. P. 907–918.
20. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM. et al. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. Vol. 10. P. 1620–1628.
21. Hill GS, Delabousse M, Nochy D. et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. P. 1160–1173.
22. Ogawa H, Kamada H, Nagasawa H. et al. Prospective study of low-dose cyclosporin A in patients with refractory lupus nephritis // *Mod. Rheumatol.* 2007. Vol. 17. P. 92–97.
23. Descombes E, Droz D, Drouet L. et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis // *Medicine (Baltimore).* 1997. Vol. 76. P. 355–368.
24. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy // *Am. J. Nephrol.* 1988. Vol. 8. P. 85–89.
25. Magil AB, Ballon HS, Chan V. et al. Diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. Determination of prognostic significance of clinical, laboratory and pathologic factors // *Medicine (Baltimore).* 1984. Vol. 63. P. 210–220.
26. Nossent H, Berden J, Swaak T. Renal immunofluorescence and the prediction of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis // *Lupus.* 2000. Vol. 9. P. 504–510.
27. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM. et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome // *Kidney Int.* 1984. Vol. 25. P. 689–695.
28. Whiting-O'Keefe Q, Henke JE, Shearn MA. et al. The information content from renal biopsy in systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 96. P. 718–723.
29. Whiting-O'Keefe Q, Riccardi PJ, Henke JE. et al. Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis // *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 96. P. 723–727.
30. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL. et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2010. Vol. 62. P. 873–880.
31. Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review // *Scand. J. Rheumatol.* 2010. Vol. 39. P. 181–189.
32. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H. et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions // *Rheumatology (Oxford).* 2008. Vol. 47. P. 702–707.
33. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D. et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 3934–3940.
34. Illei GG, Takada K, Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 995–1002.
35. Mok CC, Ying KY, Ng WL. et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 355e25–33.
36. Chen YE, Korbet SM, Katz RS. et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 46–53.
37. Mok CC, Ying KY, Tang S. et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 2559–2568.
38. Moroni G, Quaglini S, Maccario M. et al. «Nephritic flares» are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50. P. 2047–2053.
39. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B. et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 2531–2539.
40. Ward MM. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: which patients benefit most from treatment at highly experienced hospitals? // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. P. 1198–1206.
41. Austin HA, Klippel JH, Balow JE. et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314. P. 614–619.
42. Wang HY, Cui TG, Hou FF. et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study // *Lupus.* 2008. Vol. 17. P. 638–644.
43. Illei GG, Austin HA, 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. Vol. 135. P. 248–257.
44. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D. et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 61–64.
45. Appel GB, Contreras G, Dooley MA. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 1103–1112.
46. Chan TM, Li FK, Tang CS. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1156–1162.
47. Chan TM, Tse KC, Tang CS. et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1076–1084.
48. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C. et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2219–2228.
49. Golsbayan D, Pascual M, Vogt B. Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation – update on efficacy and tolerability // *Therapeutics and clinical risk management.* 2009. Vol. 5. P. 341–351.
50. Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G. et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients // *Transplantation.* 2010. Vol. 89. P. 446–451.
51. Zeber M, Doria A, Lan J. et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis // *Lupus.* 2011. Vol. 20. P. 1484–1493.
52. Houssiau FA, 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 // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46. P. 2121–2131.
53. Austin HA, Illei GG, Braun MJ. et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 901–911.
54. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM. et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis // *Kidney Int.* 2010. Vol. 77. P. 152–160.
55. Isenberg D, Appel GB, Contreras G. et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study // *Rheumatology (Oxford).* 2010. Vol. 49. P. 128–140.
56. Ginzler EM, Felson DT, Anthony JM. et al. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* 1993. Vol. 20. P. 1694–1700.
57. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis // *Am. J. Kidney. Dis.* 1994. Vol. 24. P. 159–171.
58. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 741–745.

59. Grootsholten C., Ligtenberg G., Hagen E.C. et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 732–742.
60. Shelp W.D., Bloodworth J.M., Jr., Rieselbach R.E. Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis // *Arch. Intern. Med.* 1971. Vol. 128. P. 566–573.
61. Badsba H., Kong K.O., Lian T.Y. et al. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications // *Lupus.* 2002. Vol. 11. P. 508–513.
62. Kong K.O., Badsba H., Lian T.Y. et al. Low-dose pulse methylprednisolone is an effective therapy for severe SLE flares // *Lupus.* 2004. Vol. 13. P. 212–213.
63. Kraft S.W., Schwartz M.M., Korbet S.M. et al. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 175–179.
64. Han T.S., Schwartz M.M., Lewis E.J. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis // *Lupus.* 2006. Vol. 15. P. 71–75.
65. Marks S.D., Shab V., Pilkington C. et al. Renal tubular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 141–148.
66. ter Borg E.J., de Jong P.E., Meijer S.S. et al. Tubular dysfunction in proliferative lupus nephritis // *Am. J. Nephrol.* 1991. Vol. 11. P. 16–22.
67. Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S. et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 2083–2089.
68. Dooley M.A., Jayne D., Ginzler E.M. et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1886–1895.
69. Moroni G., Doria A., Mosca M. et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 925–932.
70. Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V. et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy // *Clin. Nephrol.* 1994. Vol. 42. P. 147–154.
71. Schwartz M.M., Lan S.P., Bernstein J. et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group // *Am. J. Kidney Dis.* 1993. Vol. 21. P. 374–377.
72. Gourley M.F., Austin H.A., Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 549–557.
73. Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughan E.M. et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 119. P. 366–369.
74. Filler G., Hansen M., LeBlanc C. et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 445–449.
75. Lertdumrongluk P., Somporn P., Kittanamongkolchai W. et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. P. 389–395.
76. Zabr N., Arnaud L., Marquet P. et al. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. P. 2047–2054.
77. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J. et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents // *Rheumatology (Oxford).* 2002. Vol. 41. P. 876–882.
78. Moss K.E., Isenberg D.A. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone // *Rheumatology (Oxford).* 2001. Vol. 40. P. 863–867.
79. Diaz-Lagares C., Croca S., Sangle S. et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts // *Autoimmun Rev.* 2012. Vol. 11. P. 357–364.
80. Ramos-Casals M., Diaz-Lagares C., Soto-Cardenas M.J. et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 40. P. 159–169.
81. Cortes-Hernandez J., Torres-Salido M.T., Medrano A.S. et al. Long-term outcomes – mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 3939–3948.
82. Lee T., Ob K.H., Joo K.W. et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis // *Lupus.* 2010. Vol. 19. P. 974–980.
83. Steinberg A.D., Kaltreider H.B., Staples P.J. et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1971. Vol. 75. P. 165–171.
84. Levy Y., Sberer Y., George J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis // *Semin. Arthritis. Rheum.* 2000. Vol. 29. P. 321–327.
85. Harada T., Ozono Y., Miyazaki M. et al. Plasmapheresis in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis // *Ther. Apher.* 1997. Vol. 1. P. 366–369.
86. Stummvoll G.H., Aringer M., Smolen J.S. et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study // *Ann. Rheum. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 1015–1021.
87. Stummvoll G.H., Schmaldienst S., Smolen J.S. et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27 (2). P. 618–626.
88. Tam L.S., Li E.K., Wong C.K. et al. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. P. 417–418.
89. Petri M.A., Kiani A.N., Post W. et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS) // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 760–765.
90. Duran-Barragan S., McGwin G., Jr., Vila L.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus – results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort // *Rheumatology (Oxford).* 2008. Vol. 47. P. 1093–1096.
91. Kanda H., Kubo K., Tateishi S. et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy // *Lupus.* 2005. Vol. 14. P. 288–292.
92. Tse K.C., Li F.K., Tang S. et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria // *Lupus.* 2005. Vol. 14. P. 947–952.
93. Fessler B.J., Alarcon G.S., McGwin G. Jr. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 1473–1480.
94. Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., McGwin G. Jr. et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. P. 830–839.
95. Tsakonas E., Joseph L., Esdaile J.M. et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group // *Lupus.* 1998. Vol. 7. P. 80–85.
96. Marmor M.F., Kellner U., Lai T.Y. et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy // *Ophthalmology.* 2011. Vol. 118. P. 415–422.
97. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 414–422.
98. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bijl M. et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 1704–1712.
99. Mosca M., Tani C., Aringer M. et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1269–1274.
100. Nath R., Mant C., Luxton J. et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 57. P. 619–625.
101. Nyberg G., Eriksson O., Westberg N.G. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy // *Arthritis Rheum.* 1981. Vol. 24. P. 648–650.
102. Fine D.M., Ziegenbein M., Petri M. et al. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. P. 1284–1288.
103. Hebert L.A., Birmingham D.J., Shidham G. et al. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour pro-

- teinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients // *Nephron Clin. Pract.* 2009. Vol. 113. P. 177–182.
104. *Leung Y.Y., Szeto C.C., Tam L.S. et al.* Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2007. Vol. 46. P. 649–652.
105. *Hebert LA, Dillon JJ, Middendorf DF. et al.* Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. P. 432–438.
106. *Moroni G, Radice A, Giammarresi G. et al.* Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 234–237.
107. *Birmingham DJ, Irsbaid F, Nagaraja H.N. et al.* The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare // *Lupus*. 2010. Vol. 19. P. 1272–1280.
108. *Esdaile JM, Abramowicz M, Joseph L. et al.* Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail // *Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 39. P. 370–378.
109. *Gbirardello A, Villalta D, Morozzi G. et al.* Diagnostic accuracy of currently available anti-double-stranded DNA antibody assays. An Italian multicentre study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29. P. 50–56.
110. *Jaekell HP, Trabandt A, Grobe N. et al.* Anti-dsDNA antibody subtypes and anti-C1q antibodies: toward a more reliable diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis // *Lupus*. 2006. Vol. 15. P. 335–345.
111. *Grootsholten C, Dieker JW, McGrath F.D. et al.* A prospective study of anti-chromatin and anti-C1q autoantibodies in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide pulses or azathioprine/methylprednisolone // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 693–696.
112. *Gutierrez-Adrianzen OA, Koutouzov S, Mota R.M. et al.* Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-nucleosome with anti-dsDNA antibodies // *J. Rheumatol.* 2006. Vol. 33. P. 1538–1544.
113. *Mok C.C., Ho LY, Leung H.W. et al.* Performance of anti-C1q, antinucleosome, and anti-dsDNA antibodies for detecting concurrent disease activity of systemic lupus erythematosus // *Transpl. Res.* 2010. Vol. 156. P. 320–325.
114. *van der Vlag J, Berden J.H.* Lupus nephritis: role of antinucleosome autoantibodies // *Seminars in nephrology*. 2011. Vol. 31. P. 376–389.
115. *Steinberg A.D., Decker J.L.* A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis // *Arthritis Rheum.* 1974. Vol. 17. P. 923–937.
116. *Hill G.S., Delabousse M., Nochy D. et al.* Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. P. 304–316.
117. *Hill G.S., Delabousse M., Nochy D. et al.* Outcome of relapse in lupus nephritis: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 2176–2186.
118. *Moroni G, Pasquali S, Quaglini S. et al.* Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis // *Am. J. Kidney. Dis.* 1999. Vol. 34. P. 530–539.
119. *Balow JE, Austin HA, Muenz LR. et al.* Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 311. P. 491–495.
120. *Correia P, Cameron JS, Lian J.D. et al.* Why do patients with lupus nephritis die? // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1985. Vol. 290. P. 126–131.
121. *Perkins RM, Reynolds J.C., Abuja T.S. et al.* Thrombotic microangiopathy in United States long-term dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 191–196.
122. *Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K. et al.* Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 2797–2802.
123. *Weng CH, Hsu C.W., Yu C.C. et al.* Peritoneal dialysis and hemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: comparison of clinical outcomes // *Kidney Blood Press Res.* 2009. Vol. 32. P. 451–456.
124. *Nossent H.C., Swaak TJ, Berden J.H.* Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 89. P. 169–174.
125. *Ribeiro F.M., Leite M.A., Velarde G.C. et al.* Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort // *Am. J. Nephrol.* 2005. Vol. 25. P. 596–603.
126. *Rodby RA, Korbet S.M., Lewis E.J.* Persistence of clinical and serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 83. P. 613–618.
127. *Szeto C.C., Li P.K., Wong T.Y. et al.* Factors associated with active systemic lupus erythematosus after endstage renal disease // *J. Rheumatol.* 1998. Vol. 25. P. 1520–1525.
128. *Okano K, Yumura W, Nitta K. et al.* Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis // *Intern. Med.* 2001. Vol. 40. P. 598–602.
129. *Sires RL, Adler S.G., Louie J.S. et al.* Poor prognosis in end-stage lupus nephritis due to nonautologous vascular access site associated septicemia and lupus flares // *Am. J. Nephrol.* 1989. Vol. 9. P. 279–284.
130. *Rietveld A, Berden J.H.* Renal replacement therapy in lupus nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 3056–3060.
131. *Bunnapradist S, Chung P, Peng A. et al.* Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database // *Transplantation.* 2006. Vol. 82. P. 612–618.
132. *Chelamcharla M, Javaid B, Baird B.C. et al.* The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. P. 3623–3630.
133. *el-Shabawy MA, Aswad S, Mendez R.G. et al.* Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with sixty-four cases // *Am. J. Nephrol.* 1995. Vol. 15. P. 123–128.
134. *Goral S, Ynares C, Shappell S.B. et al.* Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. P. 651–656.
135. *Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MA, Alves-Filho G. et al.* Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: is complement a good marker for graft survival? // *Transplant Proc.* 2008. Vol. 40. P. 746–748.
136. *Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G. et al.* Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1200–1207.
137. *Stone J.H., Amend W.J., Criswell LA.* Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 27. P. 17–26.
138. *Tang H, Chelamcharla M, Baird B.C. et al.* Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis // *Clin. Transplant.* 2008. Vol. 22. P. 263–272.
139. *Naveed A, Nilubol C, Melancon J.K. et al.* Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus // *Transplant. Proc.* 2011. Vol. 43. P. 3713–3714.
140. *Moroni G, Tantarini F, Gallelli B. et al.* The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. P. 903–911.
141. *Stone J.H., Amend W.J., Criswell LA.* Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 34. P. 1040–1047.
142. *Vaidya S, Sellers R, Kimball P. et al.* Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 1348–1352.
143. *Vaidya S, Wang C.C., Gugliuzza C. et al.* Relative risk of post-transplant renal thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies // *Clin. Transplant.* 1998. Vol. 12. P. 439–444.
144. *Burgos P.I., Perkins E.L., Pons-Estel G.J. et al.* Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. P. 2757–2766.
145. *Norby G.E., Strom E.H., Midvedt K. et al.* Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: a surveillance biopsy study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1484–1487.
146. *Tektomidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L. et al.* Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 2569–2579.
147. *Galindo M, Gonzalo E, Martinez-Vidal M.P. et al.* Immunohistochemical detection of intravascular platelet microthrombi in patients with lupus nephritis and anti-phospholipid antibodies // *Rheumatology (Oxford)*. 2009. Vol. 48. P. 1003–1007.
148. *Shen Y.M., Lee R, Frenkel E. et al.* IgA antiphospholipid antibodies are an independent risk factor for thromboses // *Lupus*. 2008. Vol. 17. P. 996–1003.
149. *Zheng H, Chen Y, Ao W. et al.* Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. P. 93.

150. *Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasantorapoj R. et al.* Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies // *Nephrology (Carlton)*. 2007. Vol. 12. P. 474–480.
151. *Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I. et al.* Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies // *Lupus*. 2011. Vol. 20. P. 206–218.
152. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. P. 150–154.
153. *Clowse ME, Magder L, Witter F. et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54. P. 3640–3647.
154. *Clowse ME, Magder LS, Witter F. et al.* Early risk factors for pregnancy loss in lupus // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. P. 293–299.
155. *Kwok LW, Tam LS, Zbu T. et al.* Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2011. Vol. 20. P. 829–836.
156. *Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G. et al.* Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 519–525.
157. *Carmona F, Font J, Moga I. et al.* Class III–IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 53. P. 182–188.
158. *Smyth A, Oliveira GH, Labr BD. et al.* A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 2060–2068.
159. *Buyon JP, Cronstein BN, Morris M. et al.* Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 81. P. 194–200.
160. *Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D. et al.* Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. P. 599–604.
161. *Chakravarty EF, Colon I, Langen ES. et al.* Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 1897–1904.
162. *Livingston B, Bonner A, Pope J.* Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis // *Lupus*. 2011. Vol. 20. P. 1345–1355.
163. *Rzany B, Coresb J, Whelton PK. et al.* Risk factors for hypercreatinemia in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 1999. Vol. 8. P. 532–540.
164. *Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S. et al.* Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 49. P. 501–507.
165. *Brunner HL, Gladman DD, Ibanez D. et al.* Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58. P. 556–562.
166. *Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN. et al.* Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study // *J. Pediatr.* 2008. Vol. 152. P. 550–556.
167. *Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J. et al.* Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. P. 13–20.
168. *Taddio A, Rossetto E, Rose CD. et al.* Prognostic impact of atypical presentation in pediatric systemic lupus erythematosus: results from a multicenter study // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 156. P. 972–977.
169. *Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM. et al.* Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 701–707.
170. *Fu LW, Yang LY, Chen WP. et al.* Clinical efficacy of cyclosporin a neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. P. 217–221.
171. *Lau KK, Ault BH, Jones DP. et al.* Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil // *J. Pediatr. Health Care.* 2008. Vol. 22. P. 282–288.
172. *Urowitz MB, Ibanez D, Ali Y. et al.* Outcomes in patients with active lupus nephritis requiring immunosuppressives who never received cyclophosphamide // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. P. 1491–1496.

Дата получения статьи: 24.11.12
Дата принятия к печати: 10.12.12