

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2suppl-3-69

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2024  
ПО ВЕДЕНИЮ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА**

**KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE  
FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS**



Перевод на русский язык Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by E.V. Zakharova

Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

**Для цитирования:** Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению волчаночного нефрита. Перевод на русский язык Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. Приложение. 2024. 26(2):3-69. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2024-2suppl-3-69>

**For citation:** KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of lupus nephritis. Translated into Russian by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. Suppl. 2024. 26(2):3-69. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2024-2suppl-3-69>

## СОДЕРЖАНИЕ

### Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению волчаночного нефрита

- 5 Рисунки
- 6 Исполнительный комитет KDIGO
- 7 Ключевые обозначения
- 8 Номенклатура ХБП
- 9 Коэффициенты пересчета
- 10 Список сокращений
- 11 Уведомления
- 12 Предисловие
- 13 Состав рабочей группы
- 14 Резюме
- 15 Основные положения рекомендаций и практических советов
- 24 Волчаночный нефрит
- 61 Список литературы

Эта статья опубликована как часть выпуска журнала, спонсируемая Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/(KDIGO)). Мнения и взгляды, высказанные в этой статье – это мнения и взгляды ее авторов, и они не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования продуктов, на которые ссылаются авторы статьи, могут отражать их клинический опыт или быть получены из медицинской литературы и других клинических источников. Вследствие различий между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, и между лабораторными моделями на животных и клиническими данными, полученными у человека, данные *in vitro* и у животных не обязательно коррелируют с клиническими результатами.

## РИСУНКИ

- 15 Рисунок 1. Диагностика поражения почек при системной красной волчанке
- 25 Рисунок 2. Показатели активности и хронизации, включаемые в отчет по биопсии почки
- 16 Рисунок 3. Меры по минимизации риска осложнений волчаночного нефрита и его лечения
- 17 Рисунок 4. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с Классом I или Классом II волчаночного нефрита
- 32 Рисунок 5. Рекомендуемый подход к инициальной терапии активного Класса III/IV волчаночного нефрита
- 33 Рисунок 6. Режимы дозирования циклофосфида в комбинации с глюкокортикоидами при проведении инициальной терапии активного Класса III/IV волчаночного нефрита
- 18 Рисунок 7. Примеры режимов назначения глюкокортикоидов при волчаночном нефрите
- 44 Рисунок 8. Рекомендуемые варианты поддерживающей терапии для Класса III и Класса IV волчаночного нефрита
- 19 Рисунок 9. Режимы поддерживающей иммуносупрессии у пациентов с волчаночным нефритом
- 20 Рисунок 10. Ведение пациентов с чистым Классом V волчаночного нефрита
- 21 Рисунок 11. Определения ответа, обычно используемые в клинических исследованиях волчаночного нефрита
- 21 Рисунок 12. Ведение пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную терапию активного волчаночного нефрита
- 22 Рисунок 13. Ведение пациентов с волчаночным нефритом и тромботической микроангиопатией (ТМА)

## **ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO**

Гарабед Экноян  
Норбер Лемер  
Сопредседатели – основатели KDIGO

Вольфганг Винкельмайер  
Экс-сопредседатель KDIGO

Мишель Жадуль  
Сопредседатель KDIGO

Морган Грэмс  
Сопредседатель KDIGO

Глория Ашунтантанг  
Сунита Баванандан  
Ирен де Лурд Норона  
Мишель Денбур  
Дженифер Флит  
Масафуми Фукагава  
Иоахим Айкс  
Мег Жардин  
Маркус Кеттлер

Мишель О'Шонесси  
Патрик Россиньоль  
Поль Сивенс  
Рита Сури  
Сидней Танг  
Ирма Чохонелидзе  
Марчелло Тонелли  
Вольфганг Винкельмайер

## **Персонал KDIGO**

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор  
Даниэлла Грин, Исполнительный директор  
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор  
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник  
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций  
Дженифер Кинг, Директор по Медицинским текстам  
Таня Грин, Директор по мероприятиям  
Кэтлин Конн, Директор по связям  
Корал Чижевски, Координатор по мероприятиям

## Ключевые обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а убедительность поддерживающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	Для клиницистов	Для организаторов
<b>Уровень 1</b> "Сильный" "Мы рекомендуем"	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики в сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи
<b>Уровень 2</b> "Слабый" "Мы предлагаем"	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения
Градация	Качество доказательств	Значение	
<b>A</b>	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта	
<b>B</b>	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается	
<b>C</b>	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта	
<b>D</b>	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна, и часто она будет далека от истинного эффекта	

## ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).

KDIGO: прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии		
				Описание и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Описание и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Слегка сниженная	60-89			
	C3a	Слегка-умеренно сниженная	45-59			
	C3b	Умеренно-значительно сниженная	30-44			
	C4	Значительно сниженная	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП); желтый – умеренный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

**КОЭФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ**

	Обычные единицы измерения	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль
Такролимус	нг/мл	1,24	нмоль/л

Примечание: обычная единица × коэффициент перевода = единица СИ.

**СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ**

Показатель	Категории		
	Нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30–300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150–500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3–30	>30
(мг/г)	<30	30–300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15–50	>50
(мг/г)	<150	150–500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	Следы или +	+ или более

ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка. Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьируется в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи.

## Список сокращений

аГУС	Атипичный гемолитико-уремический синдром	ПЭПО	Первичный эффективный почечный ответ
АМФК	Аналоги микофеноловой кислоты	РКИ	Рандомизированные клинические исследования
аФЛ-ат	Антифосфолипидные антитела	РНК	Рибонуклеиновая кислота
АФС	Антифосфолипидный синдром	рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
БМИ	Болезнь минимальных изменений	СКВ	Системная красная волчанка
БПГН	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	СКр	Сывороточный креатинин
в/в	внутривенно	ТМА	Тромботическая микроангиопатия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека	ТМП-СМЗ	Триметоприм-сульфаметоксазол
ВН	Волчаночный нефрит	ТТП	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ГН	Гломерулонефрит	ФСГС	Фокальный сегментарный гломерулосклероз
ГнВГ	Гонадотропин-высвобождающий гормон	ХБП	Хроническая болезнь почек
ГУС	Гемолитико-уремический синдром	СФН	Фактор Н комплемента
Г6ФД	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	СФНР	Связанный с фактором Н комплемента
ДИ	Доверительный интервал	FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
дс-ДНК	Двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота	ISN/RPS	Международное общество нефрологов/Общество почечных патологов
иКН	Ингибитор кальциневрина	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
ИЛ	Интерлейкин	NIH	Национальные институты здоровья США
ММФ	Микофенолата мофетид	TGA	Применение терапевтических средств, Австралия
МФК	Микофеноловая кислота		
НС	Нефротический синдром		
ОБК	Отношение белок-креатинин		
ОПП	Острое повреждение почек		
ОР	Отношение рисков		
ОШ	Отношение шансов		
п/к	Подкожно		

## Уведомления

### РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Клинические практические рекомендации основаны на результатах поиска литературы, проведенного в июле 2022 года, и обновленного в апреле 2023 года. Рекомендации разработаны для того, чтобы помочь клиницистам в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

### РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2023, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Эта статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, изменена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации, без письменного разрешения KDIGO. Подробную информацию о том, как запросить репринт, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором KDIGO, по адресу [melissa.thompson@kdigo.org](mailto:melissa.thompson@kdigo.org).

Ни KDIGO, ни журнал *Kidney International*, ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут и не могут нести никакой ответственности за любые прямые, непрямые, случайные или намеренные убытки (включая не ограниченные размером потери прибыли) или любой вред/ущерб, причиненный людям или их имуществу, вызванные по любой теории ответственности в результате контрактов, жестких обязательств или правонарушений (включая ответственность за качество продуктов, халатность или что-либо иное) и возникающие в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

## Предисловие

Миссия KDIGO состоит в том, чтобы улучшать качество помощи и исходы для лиц с заболеваниями почек во всем мире, осуществляя координацию, сотрудничество и интеграцию инициатив по созданию и внедрению клинических практических рекомендаций. С момента своего создания в 2003 г. KDIGO были опубликованы всесторонние рекомендации по многим конкретным темам, включая Клинические практические рекомендации по ведению гломерулонефритов в 2012 году и по ведению гломерулярных болезней в 2021 году. Это последнее Руководство включило рекомендации по 11 заболеваниям, основанные на доказательствах, доступных на июнь 2020 года. Настоящее обновление, сделанное спустя всего 2 года, отражает беспрецедентные темпы появления научных открытий в этой области и посвящено рекомендациям по диагностике, лечению и мониторингованию поражений почек при системной красной волчанке.

KDIGO стремится выдерживать самые высокие стандарты совершенства и предоставлять клиницистам самые убедительные основанные на доказательствах рекомендации, объединяя как новейшие достижения, так и общепринятые клинические стандарты. Таким образом, обновленное руководство по волчаночному нефриту представляют собой сочетание имеющих градацию рекомендаций с практическими советами. Рекомендации основаны на результатах систематического обзора доказательств и имеют градацию по силе (уровень 1, «мы рекомендуем» или уровень 2, «мы предлагаем») и качеству доказательств (А, «высокое»; В, «среднее»; С, «низкое»; или D, «очень низкое»). Практические советы не имеют градации и представляют собой основанные на консенсусе положения, отражающие экспертное мнение Рабочей группы. Эти практические советы формулируются в случаях, когда не был проведен систематический обзор доказательств. Некоторые практические советы помогают читателю в вопросах внедрения, имеющих градацию рекомендаций,

и часто представлены в графическом формате. Читатели могут рассматривать практические советы как экспертное руководство или как «положения по наилучшей клинической практике» и использовать их, если находят подходящими для оказания помощи пациентам.

Мы еще раз благодарим Йоргена Флэге и Брэда Ровина, которые возглавили эту важную инициативу, и мы высоко ценим преданность делу членов Рабочей группы – Так Мао Чана, Изабель Люб, Жи-Хонг Ли, и Хуана Мейа-Вилет. Все они добровольно посвятили свое время и знания созданию настоящих Рекомендаций по Волчаночному нефриту. Независимая Команда по обзору доказательств (КОД) из Школы общественного здоровья университета Брауна, возглавляемая Этаном Балком и Крейгом Гордоном, предоставила обновленный обзор доказательств, который и дал информацию для настоящей версии Рекомендаций.

Для обеспечения прозрачности и полноценности общественного обсуждения, согласно политике KDIGO, черновик Рекомендаций был предоставлен для комментирования в марте 2023 года. Мы высоко ценим ту обратную связь, которую мы получили от научного сообщества. Все члены Рабочей группы рассмотрели и одобрили обновления перед выпуском Рекомендаций.

Таким образом, мы рады предоставить эти обновленные Клинические практические рекомендации по ведению волчаночного нефрита, отражающие самые последние и самые современные доказательства по оказанию помощи лицам с волчаночным нефритом во всем мире. Мы воодушевлены темпами научных достижений и бесконечно благодарны сопредседателям и членам Рабочей группы и другим участникам этой важной работы.

Морган Грэмс  
Мишель Жадуль  
Сопредседатели KDIGO

## Состав рабочей группы

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флёге  
Университетский госпиталь Лахена,  
Лахен, Германия

Брэд Ровин  
Медицинский колледж Университета штата Огайо,  
Колумбус, Огайо, США

### РАБОЧАЯ ГРУППА

Изабель Аюб  
Медицинский колледж Университета  
штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

Жи-Хонг Ли,  
Медицинский факультет Нанкинского университета,  
Нанкин, Китай

Так Мао Чан,  
Университет Гонконга, Гонконг, Китай

Хуан Мануэль Мейя-Вилет,  
Национальный институт медицинских наук  
и питания Сальвадора Зубирана, Мехико, Мексика

### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ПО МЕТОДОЛОГИИ

Марчелло Тонелли  
Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада

### ГРУППА ОБЗОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр синтеза доказательств по вопросам здоровья,  
Школа общественного здоровья университета Брауна, Провиденс, Род-Айленд, США

Этан Балк, директор группы обзора доказательств  
Крейг Гордон, содиректор группы обзора доказательств  
Гален Адам, специалист по информации

## РЕЗЮМЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек») 2024 по ведению волчаночного нефрита представляют целенаправленное обновление главы Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней, посвященной волчаночному нефриту, и имеют целью помочь клиницистам в оказании помощи лицам с волчаночным нефритом. В этом обновлении учтены доказательства, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты которых были опубликованы после февраля 2022 года. Как и в 2021 году, глава построена по той же схеме и предоставляет руководство по диагностике, лечению и специальным ситуациям. Будучи основано на доказательствах, это обновление сконцентрировано в основном на рекомендациях, касающихся лечения волчаночного нефрита, а его созданию предшествовал подробный и исчерпывающий процесс обзора и оценки доказательств. Подходы к лечению и рекомендации в этом руководстве основаны на систематическом обзоре убедительных исследований, а оценка силы рекомендаций и убедительности доказательств осуществлялась в соответствии с подходом «Оценка, разработка и оценивание рекомендаций» (GRADE). Обсуждаются ограничения фактических данных, а также представлены области будущих исследований.

**Ключевые слова:** основанный на доказательствах; гломерулярные болезни; гломерулонефрит; рекомендации; KDIGO; волчаночный нефрит; нефротический синдром; систематический обзор

## ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1–S69.

## ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis represents a focused update of the Lupus nephritis chapter from the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. The aim is to assist clinicians caring for individuals with lupus nephritis. The update takes into consideration evidence from randomized controlled trials published since February 2022. As in 2021, the chapter follows the same template, providing guidance related to diagnosis, treatment, and special situations. Based on the evidence, this update is focused on guidance related to treatment of lupus nephritis. This guideline update followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the strength of recommendations and certainty of the evidence following the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed and areas of future research are presented.

**Keywords:** evidence-based; glomerular diseases; glomerulonephritis; guideline; KDIGO; lupus nephritis; nephrotic syndrome; systematic review

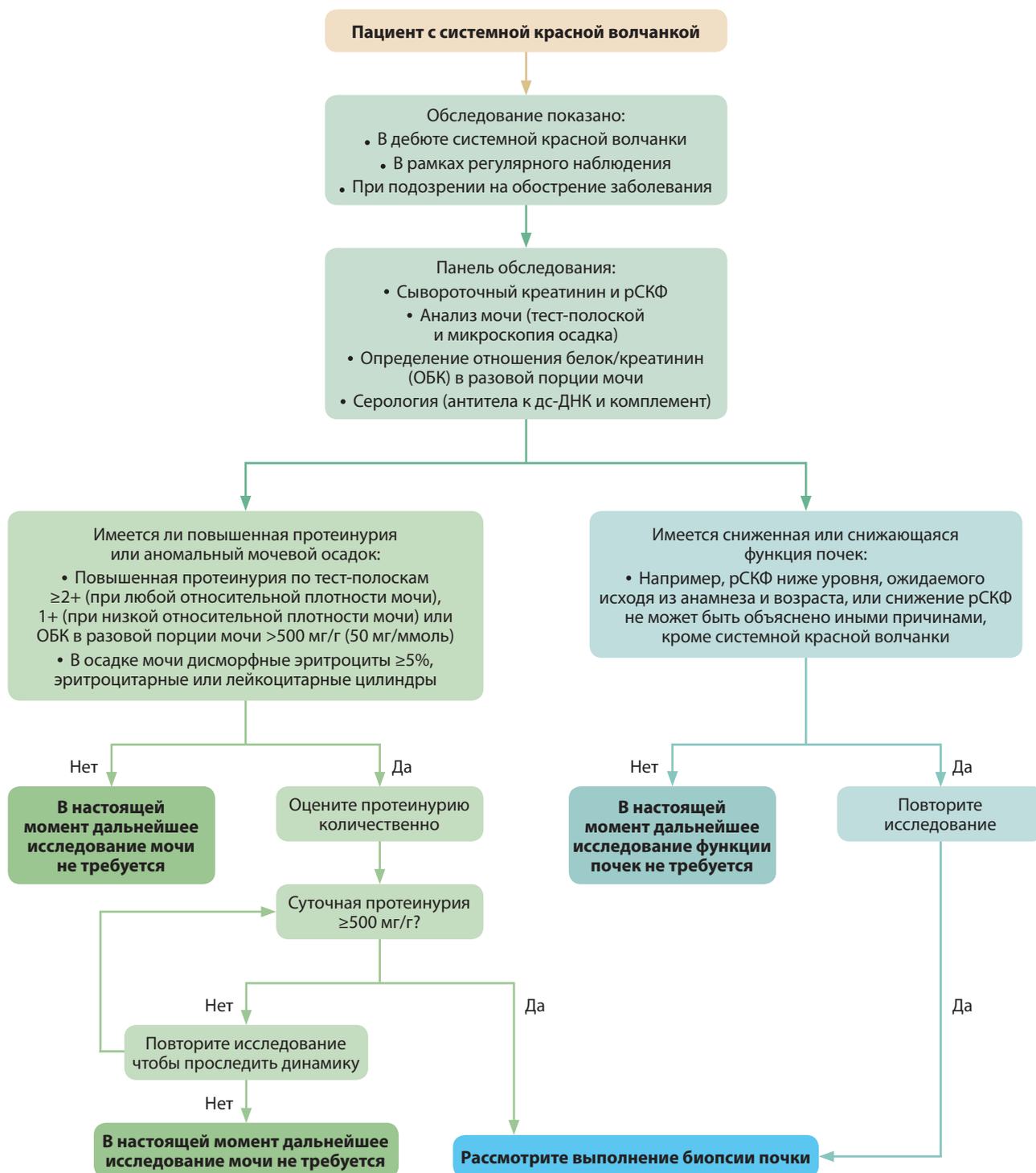
## CITATION

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1–S69

# Основные положения рекомендаций и практических советов

## 10.1 Диагностика

### Практический совет 10.1.1: Подходы к диагностике поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) (Рисунок 1)



**Рисунок 1 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке.** дс-ДНК, двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

## 10.2 Лечение

### 10.2.1 Общие принципы ведения пациентов с волчаночным нефритом

**Рекомендация 10.2.1.1:** Мы рекомендуем всем пациентам с СКВ, включая и больных с волчаночным нефритом (ВН), проводить лечение гидроксихлорохином или эквивалентными противомалярийными препаратами при отсутствии противопоказаний (1С).

**Практический совет 10.2.1.1:** Для всех пациентов с ВН следует рассматривать дополнительную терапию, направленную на уменьшение осложнений как самого заболевания, так и его лечения, как показано на Рисунке 3.

Риск	Уменьшение риска
<b>Сердечно-сосудистый риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения</li> <li>• Коррекция дислипидемии</li> <li>• Низкие дозы аспирина в период беременности</li> <li>• Контроль артериального давления</li> </ul>
<b>Протеинурия и прогрессирование ХБП (см. Главу 1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключение высокого потребления натрия</li> <li>• Оптимизация контроля артериального давления</li> <li>• Нефропротективные препараты, например блокаторы РААС, ингибиторы НГЛТ2 и т.д. у стабильных пациентов без ОПП</li> <li>• Избегать нефротоксичных воздействий</li> <li>• Предотвратить ОПП</li> </ul>
<b>Риск инфекций</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучение анамнеза – herpes zoster, туберкулез</li> <li>• Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ, вакцинация против ВГВ</li> <li>• Профилактика Pneumocystis jirovecii (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже)</li> <li>• Вакцинация против гриппа и пневмококка</li> <li>• Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster – принимается индивидуально</li> <li>• Решения по поводу вакцинации против других инфекций – принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения</li> </ul>
<b>Повреждения костей</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов</li> <li>• Добавки кальция и витамина D</li> <li>• Бифосфонаты, если это необходимо</li> </ul>
<b>Воздействие ультрафиолетового излучения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Солнцезащитные кремы с широким спектром</li> <li>• Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения</li> </ul>
<b>Преждевременное угасание функции яичников</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид)</li> <li>• Консервация спермы/яйцеклеток</li> </ul>
<b>Незапланированная беременность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)</li> </ul>
<b>Рак</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований</li> <li>• Онко-скрининг в соответствии с возрастом</li> <li>• Ограничение использования циклофосфида до &lt;36 грамм за весь период жизни</li> </ul>

**Рисунок 3 | Меры по минимизации риска осложнений волчаночного нефрита и его лечения.** Примечание: Глава 1 – см. Главу 1 Рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных болезней. ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; НГЛТ, натрий-глюкозный котранспортер-2; ОПП, острое повреждение почек; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХБП, хроническая болезнь почек.

## 10.2.2 Класс I или Класс II волчаночного нефрита

Практический совет 10.2.2.1: Подходы к иммуносупрессивной терапии у пациентов ВН Класса I или Класса II (Рисунок 4).



Рисунок 4 | Иммуносупрессивная терапия у пациентов с Классом I или Классом II волчаночного нефрита. Примечание: Глава 5 – см. Главу 5 Рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных болезней .

## 10.2.3 Класс III или Класс IV волчаночного нефрита

### 10.2.3.1 Инициальная терапия активного Класса III/IV волчаночного нефрита

**Рекомендация 10.2.3.1.1:** Мы рекомендуем пациентам с активным Классом III или IV ВН, как с мембранозным компонентом, так и без него, проводить инициальную терапию глюкокортикоидами плюс одним из следующих вариантов:

- i. аналогами микофеноловой кислоты (АМФК) (1B); или
- ii. низкими дозами циклофосфида внутривенно (1B); или
- iii. белимуабом и: или АМФК или низкими дозами циклофосфида (1B); или
- iv. АМФК и ингибитором кальциневрина (иКН), если нет тяжелого нарушения функции почек (т.е. расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ]  $\leq 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ) (1B).

**Практический совет 10.2.3.1.1:** Для инициальной терапии активного ВН может рассматриваться режим с коротким курсом пульсов метилпреднизолона и сниженными дозами глюкокортикоидов, если и почечные и экстраренальные проявления демонстрируют положительную динамику (Рисунок 7).

	Схема со стандартной дозой	Схема со средней дозой	Схема с ограниченной дозой
<b>Пульсы метилпреднизолона внутривенно</b>	Нет или 0,25-0,5 г/сут до 3 дней для инициальной терапии	0,25-0,5 г/сут до 3 дней часто входит в схемы инициальной терапии	0,25-0,5 г/сут до 3 дней обычно входит в схемы инициальной терапии
<b>Преднизон или эквивалент внутрь</b>			
Неделя 0-2	0,8-1,0 мг/кг/сут (макс. 80 мг)	0,6-0,7 мг/кг/сут	0,5-0,6 мг/кг/сут (макс. 40 мг)
Неделя 3-4	0,6-0,7 мг/кг/сут	0,5-0,6 мг/кг/сут	0,3-0,4 мг/кг/сут
Неделя 5-6	30 мг/сут	20 мг/сут	15 мг/сут
Неделя 7-8	25 мг/сут	15 мг/сут	10 мг/сут
Неделя 9-10	20 мг/сут	12,5 мг/сут	7,5 мг/сут
Неделя 11-12	15 мг/сут	10 мг/сут	5 мг/сут
Неделя 13-14	12,5 мг/сут	7,5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 15-16	10 мг/сут	7,5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 17-18	7,5 мг/сут	5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 19-20	7,5 мг/сут	5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 21-24	5 мг/сут	<5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя >25	<5 мг/сут	<5 мг/сут	<2,5 мг/сут

**Рисунок 7 | Примеры режимов назначения глюкокортикоидов при волчаночном нефрите.** макс., максимально.

**Практический совет 10.2.3.1.2:** У пациентов с активным Классом III и Классом IV ВН, которые недостаточно привержены к режиму приема препаратов внутрь, для инициальной терапии может использоваться циклофосфамид внутривенно.

**Практический совет 10.2.3.1.3:** У пациентов с пролиферативным ВН и высоким риском развития бесплодия, то есть тех, кто ранее получал средние и высокие дозы циклофосфамида, предпочтителен режим инициальной терапии на основе АМФК.

**Практический совет 10.2.3.1.4:** Инициальная терапия с режимом тройной иммуносупрессии, включающей иКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин) может быть предпочтительна у пациентов с относительно сохранной функцией почек и протеинурией нефротического уровня, что вероятно обусловлено повреждением подоцитов, а также для пациентов, которые не переносят стандартные дозы АМФК или не могут или не хотят получать циклофосфамид.

**Практический совет 10.2.3.1.5:** Режим тройной иммуносупрессии с применением белимумаба, глюкокортикоидов и либо АМФК, либо низких доз циклофосфамида может быть предпочтителен у пациентов с повторными почечными обострениями или с высоким риском прогрессирования до почечной недостаточности вследствие тяжелого поражения почек.

**Практический совет 10.2.3.1.6:** Другие препараты, такие как азатиоприн или лефлуномид в сочетании с глюкокортикоидами, могут рассматриваться взамен рекомендованных для инициальной терапии пролиферативного ВН препаратов при непереносимости, недоступности и/или высокой стоимости стандартной терапии, но эти альтернативные средства могут быть недостаточно эффективными и ассоциироваться с повышенным риском обострений и/или более частой токсичностью.

**Практический совет 10.2.3.1.7:** Разрабатываются новые биологические и небιологические препараты, которые в будущем могут стать опциями для лечения волчаночного нефрита. У пациентов с персистирующей активностью заболевания или неадекватным ответом на стандартную инициальную терапию может рассматриваться применение ритуксимаба.

### 10.2.3.2 Поддерживающая терапия волчаночного нефрита Класса III и Класса IV

**Рекомендация 10.2.3.2.1:** Мы рекомендуем после завершения инициальной терапии перевод пациентов на поддерживающую терапию АМФК (1B).

**Практический совет 10.2.3.2.1:** Для пациентов, которые не переносят или не имеют доступа к АМФК или планируют беременность, после завершения инициальной терапии в качестве альтернативы АМФК может использоваться азатиоприн.

**Практический совет 10.2.3.2.2:** В ходе поддерживающей терапии доза глюкокортикоидов должна быть снижена до наивозможно меньшей, за исключением тех случаев, когда глюкокортикоиды требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ; отмена глюкокортикоидов может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение  $\geq 12$  месяцев.

**Практический совет 10.2.3.2.3:** На ранних этапах поддерживающей терапии доза микофенолата мофетила (ММФ) составляет приблизительно 750-1000 мг два раза в день, для микофеноловой кислоты (МФК) доза составляет приблизительно 540-720 мг два раза в день.

**Практический совет 10.2.3.2.4:** Общая длительность инициальной и поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН должна быть  $\geq 36$  месяцев.

**Практический совет 10.2.3.2.5:** Пациенты, получавшие режим тройной иммуносупрессии, включавший белимуаб или иКН в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии могут продолжить получать тройную иммуносупрессию в качестве поддерживающей терапии (Рисунок 9).

Режимы поддерживающей иммуносупрессии	Низкие дозы глюкокортикоидов I:					
	Аналоги микофеноловой кислоты	Азатиоприн	Белимуаб и аналоги микофеноловой кислоты или азатиоприн	иКН и аналоги микофеноловой кислоты	иКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин)	Мизорибин
<b>Комментарии</b>	Предпочтительное лечение, основанное на доказательствах высокого качества Меньше частота обострений, чем при использовании азатиоприна	Низкая стоимость препарата Безопасен при беременности	Эффективность и безопасность белимуаба продемонстрирована в исследовании BLISS-LN (104 недели) и открытом продленном исследовании (28 недель) (Практический совет 10.2.3.2.5)	Эффективность и безопасность воклоспорина продемонстрированы в исследованиях AURORA 1 (52 недели) и AURORA 2 (2 года) Эффективность и безопасность такролимуса продемонстрирована в исследовании 'Multitarget Therapy' у китайских пациентов, у которых такролимус и сниженные дозы АМФК назначались на 24 месяца (Практический совет 10.2.3.2.5)	Такролимус или циклоспорин безопасны при беременности Данных по воклоспорину при беременности недостаточно	Опыт в основном у японских пациентов

**Рисунок 9 | Режимы поддерживающей иммуносупрессии у пациентов с волчаночным нефритом.** AURORA, Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin (исследование почечного ответа на воклоспорин при активном волчаночном нефрите); BLISS-LN, Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis (исследование эффективности и безопасности белимуаба у пациентов с активным волчаночным нефритом); АМФК, аналоги микофеноловой кислоты; иКН, ингибиторы кальциневрина.

**Практический совет 10.2.3.2.6:** В случаях, когда АМФК и азатиоприн не могут быть использованы для поддерживающей терапии, можно рассматривать применение иКН или мизорибина или лефлуномида (Рисунок 9).

### 10.2.4 Класс V волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.4.1:** Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым Классом V ВН представлен на Рисунке 10.



Рисунок 10 | Ведение пациентов с чистым Классом V волчаночного нефрита.

## 10.2.5 Соображения, касающиеся ответа на лечение и рецидивов

### 10.2.5.1 Оценка ответа на лечение при ВН

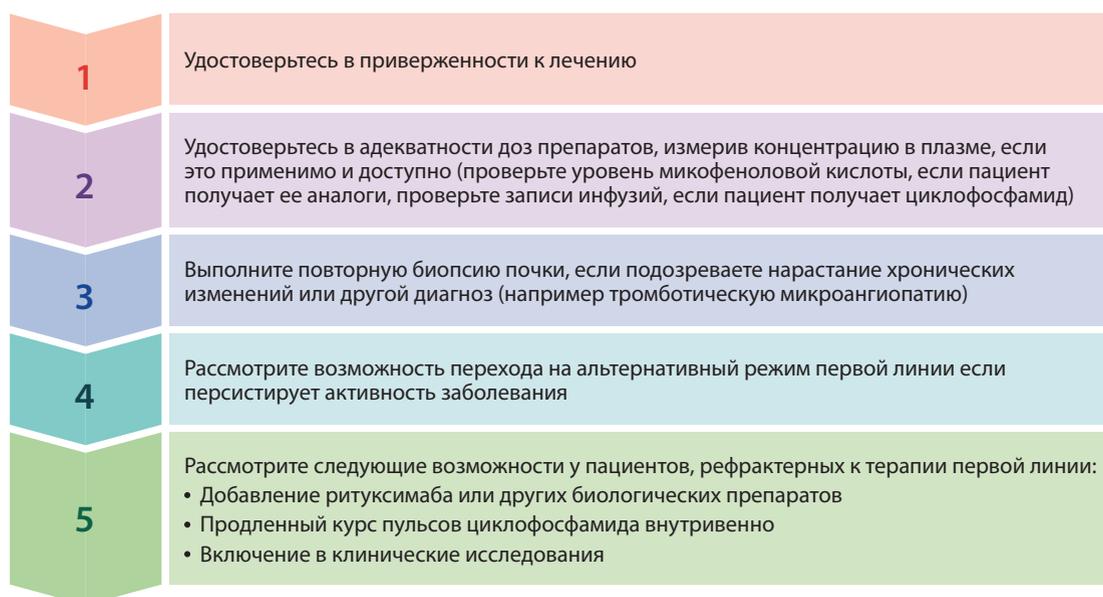
**Практический совет 10.2.5.1.1: Определения ответа на терапию при ВН, использованные в клинических исследованиях, представлены на Рисунке 11.**

	Определения ответа на терапию ВН
<b>Полный ответ*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии до &lt;0,5 г/г (&lt;50 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10\text{-}15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев</li> </ul>
<b>Первичный эффективный почечный ответ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОБК <math>\leq 0,7</math> г/г (70 мг/ммоль)</li> <li>рСКФ не хуже чем <math>-20\%</math> от исходного уровня или <math>\geq 60</math> мл/мин на <math>1,73 \text{ м}^2</math></li> <li>Не потребовалось применение терапии отчаяния из-за неэффективности лечения</li> </ul>
<b>Частичный ответ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии как минимум на 50% и до &lt;3,0 г/г (300 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10\text{-}15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>
<b>Отсутствие ответа</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>

**Рисунок 11 | Определения ответа, обычно используемые в клинических исследованиях волчаночного нефрита.** \* Для детей моложе 18 лет полный ответ определяется как протеинурия <0,5 г/1,73 м<sup>2</sup> в сутки или <300 мг/м<sup>2</sup> в сутки при исследовании пробы суточной мочи. ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

### 10.2.5.2 Принципы ведения при неудовлетворительном ответе на терапию

**Практический совет 10.2.5.2.1: Алгоритм подхода к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию представлен на Рисунке 12.**



**Рисунок 12 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке.** в/в, внутривенно.

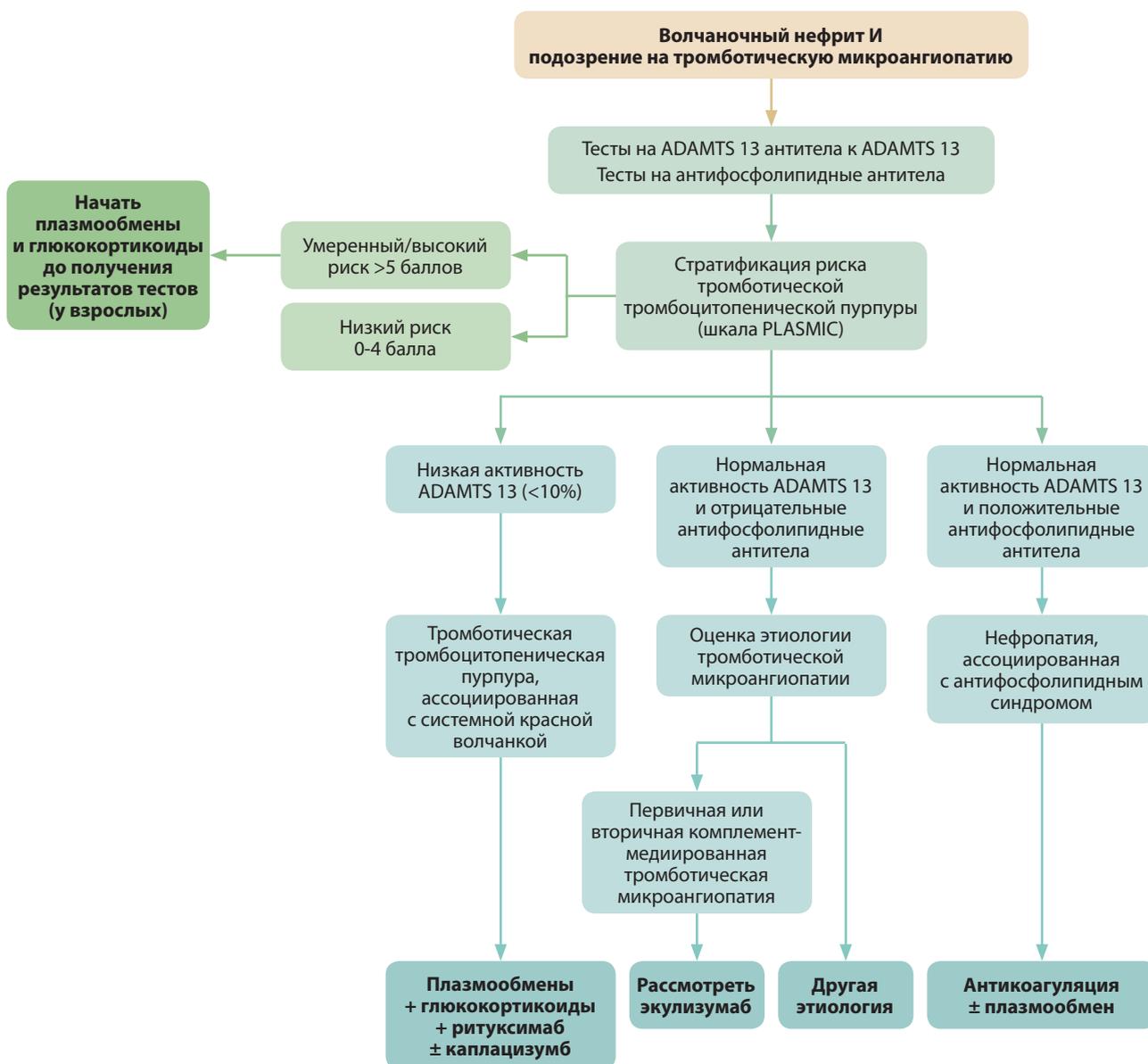
### 10.2.5.3 Лечение обострений ВН

**Практический совет 10.2.5.3.1: Для лечения обострения ВН, возникшего после достижения полной или частичной ремиссии, следует применять тот же режим инициальной терапии, который позволил достичь первоначального ответа, или же альтернативный режим терапии.**

### 10.3 Особые ситуации

#### 10.3.1 Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

**Практический совет 10.3.1.1:** Пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией (ТМА) следует вести в соответствии с этиологией ТМА, как это показано на Рисунке 13 [1].



**Рисунок 13 | Ведение пациентов с волчаночным нефритом и тромботической микроангиопатией (ТМА).** Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [1]. ADAMTS13, 13 член семейства дизинтегринов и металлопротеиназ с мотивом тромбоспонина 1 типа; PLASMIC, Platelet count, combined hemoLysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, mean corpuscular volume (MCV), international normalized ratio (INR), Creatinine (число тромбоцитов, комбинированные показатели гемолиза, отсутствие активного рака, отсутствие трансплантации стволовых клеток или солидных органов, средний объем эритроцитов, международное нормализованное отношение, креатинин).

### 10.3.2 Беременность у пациенток с волчаночным нефритом

**Практический совет 10.3.2.1:** Пациенткам с активным ВН следует рекомендовать избегать беременности, пока сохраняется активность заболевания и пока продолжается лечение потенциально тератогенными препаратами, и еще в течение  $\geq 6$  месяцев после того, как активность ВН была подавлена.

**Практический совет 10.3.2.2:** Для снижения риска осложнений беременности следует продолжить терапию гидроксихлорохином на период беременности и начать терапию низкими дозами аспирина в сроки гестации менее 16 недель.

**Практический совет 10.3.2.3:** Безопасным иммуносупрессантами в период беременности считаются только глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, азатиоприн, такролимус и циклоспорин.

### 10.3.3 Лечение волчаночного нефрита у детей

**Практический совет 10.3.3.1:** Лечение детей с ВН следует проводить с использованием тех же режимов иммуносупрессии, которые используются у взрослых, но при составлении плана лечения необходимо принимать во внимание важные для педиатрической популяции аспекты, такие как коррекция дозировок препаратов, проблемы роста и фертильности и психологические факторы.

### 10.3.4 Ведение волчанки у пациентов с почечной недостаточностью

**Практический совет 10.3.4.1:** Пациенты с ВН, у которых развивается почечная недостаточность, могут получать лечение гемодиализом, перитонеальным диализом или стать реципиентами почечного трансплантата; при этом трансплантация почки является предпочтительной по сравнению с длительным диализом.

## Волчаночный нефрит

Заболееваемость волчаночным нефритом (ВН) в течение жизни у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) составляет, по имеющимся оценкам, 20%–60% в зависимости от демографических характеристик исследованных популяций [2-5]. Поражение почек при СКВ ассоциировано с повышенной смертностью, особенно у пациентов с прогрессированием до почечной недостаточности [6-8]. Конечной целью лечения ВН является сохранение функции почек и снижение заболеваемости и смертности, ассоциированных с хронической болезнью почек (ХБП) и почечной недостаточностью при минимизации токсических эффектов лекарственных препаратов.

В этой главе даются рекомендации по ведению взрослых пациентов с СКВ с поражением почек. Основное внимание уделяется иммунокомплексному гломерулонефриту (ГН) при СКВ, обычно называемому ВН, но обсуждаются и другие типы поражений почек у больных с СКВ. Информация о педиатрических популяциях ограничена, но тем не менее подход к ведению детей с ВН представлен в Практическом совете 10.3.3.1.

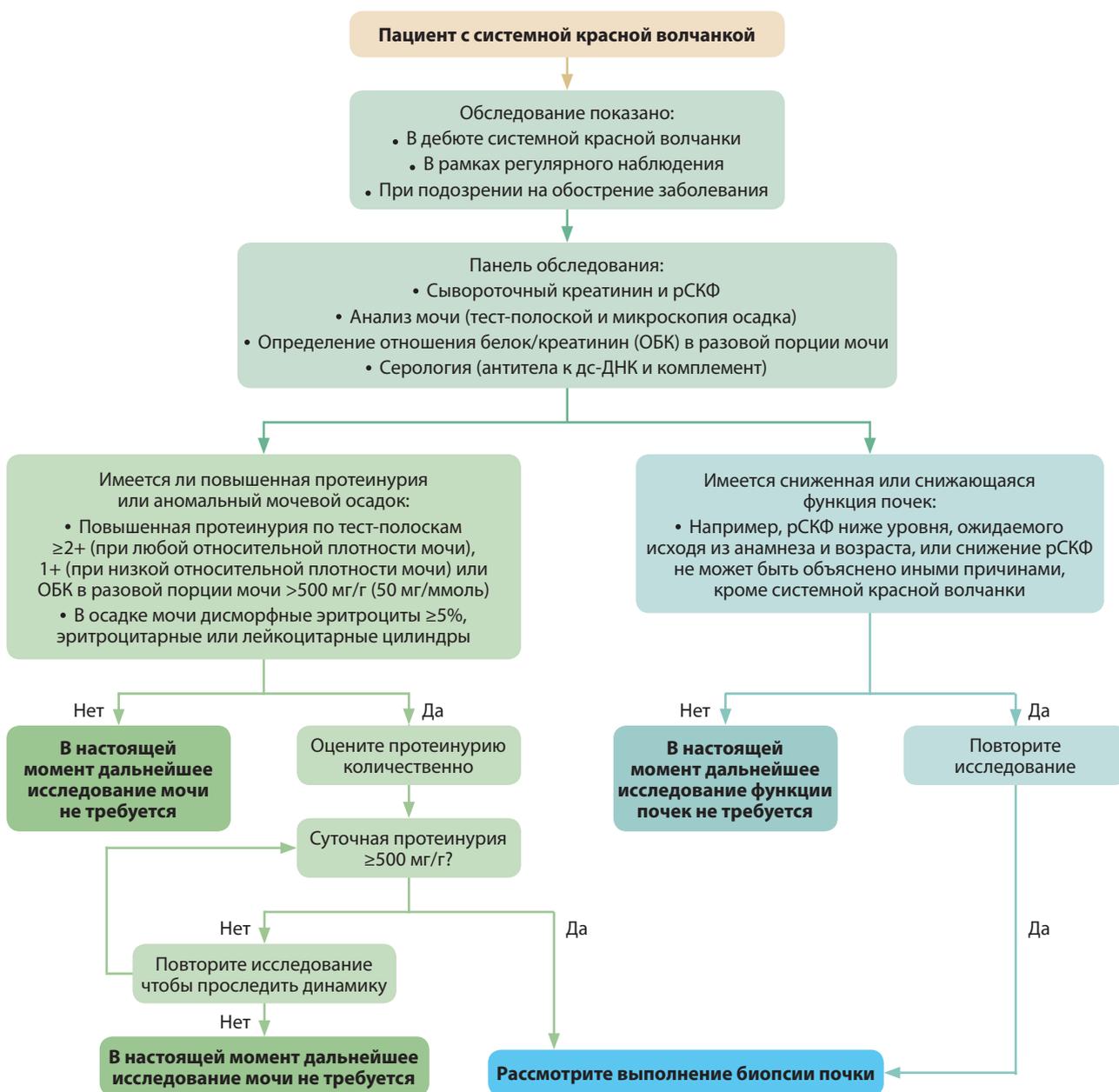


Рисунок 1 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. дс-ДНК, двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

## 10.1 Диагностика

### Практический совет 10.1.1: подходы к диагностике поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) (Рисунок 1)

Пациенты с СКВ подлежат активному и регулярному мониторингу, поскольку поражение почек может в течение длительного времени оставаться бессимптомным или малосимптомным. И поскольку заболеваемость ВН варьирует в зависимости от расовой/этнической принадлежности и возраста, особенно высокий индекс подозрения требуется у пациентов азиатского, африканского/карибского и латиноамериканского происхождения [2-5]. Заболеваемость ВН выше и течение его тяжелее при дебюте СКВ в детском возрасте по сравнению с дебютом СКВ у взрослых [9]. Несмотря на то, что для дальнейших исследований предложено пороговое значение протеинурии 500 мг/сут (принимая во внимание физиологические причины протеинурии низкого уровня и во избежание выполнения не являющихся необходимыми нефробиопсий), важно отметить, что выраженность протеинурии при тяжелом активном нефрите значительно колеблется, и временами протеинурия может показаться в таких случаях относительно «незначительной». Получение полноценной информации для принятия решений по ведению пациентов требует всестороннего об-

следования, включающего клинические параметры, данные анализов мочи и других лабораторных исследований и повторных исследований, необходимых для отслеживания прогрессирования выявленной патологии с течением времени. Поскольку клинические данные не всегда коррелируют со степенью и тяжестью поражения почек [10, 11], биопсия почки предоставляет важную и необходимую для принятия решений о лечении и для оценки прогноза информацию – как в отношении подтверждения диагноза, так и для уточнения активности и хронизации процесса [10-20]. Гистологическое исследование биоптатов почки должно осуществляться опытным почечным морфологом с использованием классификации ISN/RPS (Международного общества нефрологов/Общества почечных патологов) [21-23]. Электронная микроскопия, если она доступна, может быть полезна для уточнения деталей ультраструктурных гистопатологических изменений, таких как степень и тяжесть повреждения подоцитов и локализация иммуннокомплексных депозитов. Клиницистам следует обращать внимание на детали описания гистопатологических признаков как активных, так и хронических изменений в различных составляющих почечной паренхимы, в особенности это важно для того, чтобы отличить активные, потенциально обратимые на фоне иммуносупрессивного лечения изменения от хронических и необратимых (Рисунок 2).

Компоненты индекса активности	Шкала	Расчет индекса активности	
		Выраженность повреждения	Баллы
• Эндокапиллярная гиперклеточность	0-3	Нет	0
• Нейтрофилы и/или кариорексис	0-3	Менее 25%	1
• Фибриноидный некроз	(0-3) x 2	25-50%	2
• Отложения гиалина (проволочные петли/гиалиновые тромбы)	0-3	Более 50%	3
• Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния	(0-3) x 2		
• Интерстициальное воспаление (лейкоциты в интерстиции)	0-3		
	<b>Всего 0-24</b>		
Показатели хронизации включенные в шкалу NIH	Шкала	Расчет индекса хронизации	
		Выраженность повреждения	Баллы
• Гломерулосклероз (глобальный или сегментарный)	0-3	Менее 10%	0
• Фиброзные полулуния	0-3	10-25%	1
• Атрофия канальцев	0-3	25-50%	2
• Фиброз интерстиция	0-3	Более 50%	3
	<b>Всего 0-12</b>		
Другие изменения, не включенные в индексы активности и хронизации			
• Распластывание отростков подоцитов (волчаночная подоцитопатия)			
• Коллабирующая волчаночная гломерулопатия			
• Сосудистые изменения (артериосклероз, сосудистые не-воспалительные иммуннокомплексные депозиты, тромботическая микроангиопатия, не-воспалительный некротизирующий васкулит, истинный почечный васкулит)			

Рисунок 2 | Показатели активности и хронизации, включаемые в отчет по биопсии почки. NIH, Национальные институты здоровья, США.

## 10.2 Лечение

### 10.2.1 Общие принципы ведения пациентов с волчаночным нефритом

**Рекомендация 10.2.1.1: мы рекомендуем всем пациентам с СКВ, включая и больных с волчаночным нефритом (ВН), проводить лечение гидроксихлорохином или эквивалентными противомаларийными препаратами при отсутствии противопоказаний (1С).**

*Эта рекомендация придает относительно большее значение различным преимуществам, ассоциированным с применением гидроксихлорохина, о которых сообщается в наблюдательных исследованиях (включая снижение частоты обострений, прогрессирования заболевания почек, и сосудистых осложнений), и в целом благоприятному профилю безопасности лечения гидроксихлорохином. Рекомендация придает относительно меньшее значение отсутствию данных крупномасштабных проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).*

#### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда.** Сообщается о таких преимуществах использования противомаларийных препаратов при СКВ, как меньшее число обострений (в том числе и почечных) [24, 25], лучший ответ на терапию [24-27], более медленное прогрессирование болезни почек [28, 29], меньшая частота сердечно-сосудистых и тромбоемболических осложнений у пациентов с антифосфолипидными антителами [30-33], меньшая выраженность органических повреждений [28, 34-38], улучшение липидного профиля [39, 40] и лучшая сохранность костной ткани [41].

Использование гидроксихлорохина во время беременности было ассоциировано со снижением активности волчанки и с благоприятным профилем безопасности как для матери, так и для плода [42-44]. Значимые побочные эффекты встречаются нечасто, но могут включать кожные высыпания, гиперпигментацию кожи, мышечную слабость, нарушения и даже потерю зрения. Гидроксихлорохин может накапливаться в лизосомах и вызывать особую форму фосфолипидоза с накоплением в подоцитах зевровидных телец, которые могут имитировать картину, характерную для болезни Фабри [45, 46].

**Качество доказательств.** Использование гидроксихлорохина у пациентов с СКВ в целом поддерживается доказательствами среднего качества, но для ВН доступная доказательная база основана на преимущественно наблюдательных исследованиях и анализе *post hoc*. В РКИ продолжительностью в 24 недели с участием 47 пациентов, проведенном Канадской исследовательской группой изучения ги-

дроксихлорохина, сообщалось о большей частоте обострений СКВ у пациентов, которые прекратили прием гидроксихлорохина по сравнению с теми, кто продолжал лечение, с отношением рисков (ОР) 2,50 (95% ДИ: 1,08-5,58). Частота тяжелых обострений СКВ также была выше у прекративших лечение гидроксихлорохином, но статистической значимости различия не достигли [47]. Систематический обзор, включавший 95 сообщений (из них 5 РКИ), опубликованных между 1982 и 2007 годами, привел к выводу, что использование гидроксихлорохина может предотвращать обострения СКВ и повышает долгосрочную выживаемость пациентов, тогда как токсичность этого препарата наблюдается редко, обычно проявляется в легкой форме и носит обратимый характер; а использование гидроксихлорохина при беременности было ассоциировано с уменьшением активности волчанки без какого-либо вреда для плода [48]. Наблюдательные исследования низкого качества указывают, что гидроксихлорохин может благоприятно сказываться и на состоянии почек, обладая протективными эффектами в отношении инфекций, а также может повышать частоту полных ремиссий у пациентов с ВН. Качество доказательств было оценено как низкое из-за ограничений исследования в результате косвенности и неточности, но затем было повышено благодаря большому размеру сообщаемых эффектов (Дополнительная Таблица S45 [26-28, 36-50]). В двух наблюдательных исследованиях была выявлена ассоциация между лечением гидроксихлорохином и снижением смертности у пациентов с ВН, но качество доказательств для этого исхода очень низкое (Дополнительная Таблица S45 [28, 50]).

**Ценности и предпочтения.** Потенциальные преимущества предотвращения органических повреждений и сосудистых осложнений расценены как важные для пациентов. Рабочая группа также решила, что относительно низкий риск побочных эффектов, ассоциированных с гидроксихлорохином, будет важен для пациентов. Поэтому Рабочая группа полагает, что все или почти все хорошо информированные пациенты в этой целевой популяции предпочтут получать лечение гидроксихлорохином, чем не получать лечения.

**Использование ресурсов и затраты.** Гидроксихлорохин в некоторых странах может быть дорогостоящим. Поэтому в регионах с низкими ресурсами его приемлемым заменителем, схожим по структуре и обладающим таким же механизмом действия, может послужить менее дорогостоящий хлорохин, однако следует отметить, что для этого препарата риск токсичности выше.

**Соображения, касающиеся внедрения.** В связи с риском гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД), до начала терапии гидроксихлорохином у мужчин, особенно африканского, азиатского и ближневосточного

происхождения, целесообразно определять уровни ГбФД. Однако риск такого осложнения, согласно недавнему сообщению, представляется низким [51]. Обновленное руководство Королевского колледжа офтальмологов Великобритании, опубликованное в 2020 году, не рекомендует проводить базовое обследование перед началом лечения (<https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/2609/>), ежегодный мониторинг следует начинать через год после старта терапии у пациентов с дополнительными факторами риска (одновременное использование тамоксифена; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>; доза гидроксихлорохина >5 мг/кг/сут; использование хлорохина вместо гидроксихлорохина) или же через 5 лет после начала терапии [52]. Тем не менее, последние данные показали, что гидроксихлорохиновая ретинопатия у лиц, длительно принимающих препарат, более распространена, чем считалось ранее. Она

наблюдается в 0,5% случаев через 6 лет лечения, частота ее возрастает до 7,5% при длительном использовании в целом и может оказаться >20% при длительности лечения более 20 лет. Рекомендуемая начальная доза гидроксихлорохина составляет около 5 мг/кг/сут ( $\leq 2,3$  мг/кг/сут для хлорохина). При дозировках 2-3 мг/кг/сут адекватный уровень в крови не достигается, что может быть ассоциировано с повышенной частотой почечных обострений [53, 54]. Последние данные позволяют предполагать, что уровень гидроксихлорохина в крови выше 0,6 мг/л может быть ассоциирован со снижением риска обострений ВН [55]. У пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, доза гидроксихлорохина должна быть снижена на  $\geq 25\%$ . В редких случаях, при высокой кумулятивной дозе, противомаларийные препараты могут оказывать кардиотоксический эффект, проявляющийся кардиомиопатией и нарушениями проводимости.

Риск	Уменьшение риска
<b>Сердечно-сосудистый риск</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения</li> <li>• Коррекция дислипидемии</li> <li>• Низкие дозы аспирина в период беременности</li> <li>• Контроль артериального давления</li> </ul>
<b>Протеинурия и прогрессирование ХБП (см. Главу 1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключение высокого потребления натрия</li> <li>• Оптимизация контроля артериального давления</li> <li>• Нефропротективные препараты, например блокаторы РААС, ингибиторы НГЛТ2 и т.д. у стабильных пациентов без ОПП</li> <li>• Избегать нефротоксичных воздействий</li> <li>• Предотвратить ОПП</li> </ul>
<b>Риск инфекций</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изучение анамнеза – herpes zoster, туберкулез</li> <li>• Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ, вакцинация против ВГВ</li> <li>• Профилактика Pneumocystis jirovecii (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже)</li> <li>• Вакцинация против гриппа и пневмококка</li> <li>• Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster – принимается индивидуально</li> <li>• Решения по поводу вакцинации против других инфекций – принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения</li> </ul>
<b>Повреждения костей</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов</li> <li>• Добавки кальция и витамина D</li> <li>• Бифосфонаты, если это необходимо</li> </ul>
<b>Воздействие ультрафиолетового излучения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Солнцезащитные кремы с широким спектром</li> <li>• Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения</li> </ul>
<b>Преждевременное угасание функции яичников</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид)</li> <li>• Консервация спермы/яйцеклеток</li> </ul>
<b>Незапланированная беременность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)</li> </ul>
<b>Рак</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований</li> <li>• Онко-скрининг в соответствии с возрастом</li> <li>• Ограничение использования циклофосфида до &lt;36 грамм за весь период жизни</li> </ul>

**Рисунок 3 | Меры по минимизации риска осложнений волчаночного нефрита и его лечения.** Примечание: Глава 1 – см. Главу 1 Рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных болезней. ВГВ, вирус гепатита В; ВГС, вирус гепатита С; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; НГЛТ, натрий-глюкозный котранспортер-2; ОПП, острое повреждение почек; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХБП, хроническая болезнь почек.

## Обоснование

Данные множества наблюдательных когортных исследований демонстрируют различные преимущества лечения гидроксихлорохином при СКВ, в особенности в отношении снижения частоты обострений и уменьшения органных повреждений и относительно низкую частоту лекарственно-опосредованных побочных явлений, включая токсическое воздействие на глаза. Несмотря на относительно низкое качество доказательств, общее соотношение между преимуществами и потенциальным риском дает основания рекомендовать его применение в качестве составляющей части общего ведения пациентов с СКВ.

**Практический совет 10.2.1.1: для всех пациентов с ВН следует рассматривать дополнительную терапию, направленную уменьшение осложнений как самого заболевания, так и его лечения, как показано на Рисунке 3.**

Хотя многие из приведенных рекомендаций применимы ко всем пациентам с протеинурией, получающим иммуносупрессию (Рекомендации KDIGO по ведению гломерулярных болезней, Глава 1/ KDIGO 2021 GD Guideline Chapter 1), некоторые риски особенно значимы для пациентов с СКВ и ВН. Смертность среди пациентов с СКВ выше, чем среди сопоставимых по полу и возрасту лиц в общей популяции [56, 57]. Основными причинами смерти являются инфекции, сердечно-сосудистые осложнения и ХБП, в особенности почечная недостаточность [6-8, 58]. Ранняя смертность в основном обусловлена инфекциями и активностью волчанки, тогда как сердечно-сосудистые осложнения, злокачественные новообразования и смерть, связанная с почечной недостаточностью, вносят основной вклад в смертность на поздних сроках течения СКВ [59].

### **Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ВН.**

У пациентов с СКВ имеются как традиционные (дислипидемия, курение, ожирение и т.д.) так и нетрадиционные (протеинурия, воспаление и т.д.) факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. У конкретного пациента зачастую имеется множество факторов риска, которые могут быть вторичными по отношению к связанным с самим заболеванием органным повреждениям (особенно это касается ХБП, гипертензии, протеинурии) или по отношению к лечению (например глюкокортикоидами или ингибиторами кальциневрина, иКН). Регулярная оценка различных факторов риска и своевременное лечение критически важны для предотвращения преждевременных сердечно-сосудистых осложнений [60].

**Инфекции у пациентов с ВН.** Инфекции являются ведущей причиной смерти у пациентов с ВН, а связанная с инфекциями смертность выше в инициальной фазе лечения с использованием интенсивной иммуносупрессивной терапии [49, 56, 61]. Имеются данные, позволяющие предположить более высокую

частоту неблагоприятных исходов в Азии, что может быть связано с поздними обращениями за медицинской помощью и ее недостаточной доступностью [61]. Для снижения риска инфекций и неблагоприятных исходов особенно важно избегать избыточной иммуносупрессии. Пневмоцистная пневмония является серьезным осложнением у иммуносупрессированных пациентов и может быть фатальной. Следует активно рассматривать профилактические меры, принимая при этом во внимание аллергический фон пациентов и доступные альтернативы. Профилактика инфекции *Pneumocystis* является стандартной практикой у реципиентов трансплантированных органов, но роль такой профилактики у не инфицированных ВИЧ пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, остается противоречивой, и имеется очень мало данных о пациентах с СКВ [2, 62]. Достаточно часто у пациентов с волчанкой возникают побочные реакции, связанные с антибиотиками, и в одном из ранних обзоров частота аллергических реакция на сульфонамид составила 31%, причем пятая часть этих пациентов сообщали об ухудшении течения СКВ в связи с лекарственной непереносимостью [63]. В ретроспективном исследовании из Тайланда, включавшем 132 пациента с различными заболеваниями соединительной ткани, триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМЗ) эффективно предотвращал развитие пневмоцистной пневмонии, и побочные лекарственные реакции возникли лишь у 9,4% пациентов с СКВ, получавших такое профилактическое лечение [64]. Однако недавнее ретроспективное исследование, проведенное в Японии, показало, что у пациентов с волчанкой, получавших профилактику ТМП-СМЗ в стандартной дозе, частота лекарственных аллергических реакций составила 41,9%, тогда как при постепенном повышении дозы препарата в течение 9 дней такие реакции возникли лишь в 10,7% случаев [65]. Ингаляции пентамидина могут быть использованы у пациентов, которым не подходит ТМП-СМЗ. Альтернативными агентами второй линии являются дапсон и атоваквон. Ответ на вакцинацию снижен у пациентов, получивших высокодозную иммуносупрессию глюкокортикоидами, микофенолатом или ритуксимабом [66]. Рекомендуется вакцинация против инфицирования вирусом гепатита В, особенно в эндемичных регионах. Частота *Herpes zoster* у пациентов с СКВ превышает таковую у здоровых лиц в 2-10 раз, но роль противовирусной профилактики не ясна. Доступные зостерные вакцины – это живая ослабленная вакцина Zostavax® и адьювантная рекомбинантная вакцина Shingrix. В целом, у иммунокомпрометированных лиц следует избегать применения живых вакцин. Некоторые руководства рекомендуют использовать рекомбинантные зостерные вакцины у пациентов с иммунодефицитом и иммуносупрессированных пациентов, включая и тех, кто страдает СКВ, однако имеются противо-

речивые данные по поводу того, может ли вакцина провоцировать обострения иммуно-медицированных заболеваний у некоторой части пациентов, а исследование ее эффективности и безопасности у пациентов с СКВ еще продолжается. Также вызывает беспокойство вопрос об ассоциации вакцинации против полиомиелита и обострений волчанки, а данные о вакцинации против гриппа противоречивы. Вакцинация против SARS-CoV-2 в целом рекомендуется, хотя имеются отдельные сообщения о дебюте или обострениях иммуно-медицированных заболеваний после воздействия вакцин, содержащих мРНК COVID-19 [67].

**Прогрессирование ХБП.** ХБП прогрессирует у пациентов с ВН в результате обострений, ведущих по потере массы действующих нефронов [68, 69]. Кроме лечения и предупреждения активного ВН важно, чтобы меры по снижению частоты ухудшения функции почек были частью холистического подхода к ведению пациентов. Эти меры включают оптимальный контроль артериального давления, использование нефропротективных препаратов, ограничение нефротоксических воздействий и предотвращение ситуаций, которые могут привести к острому повреждению почек (ОПП).

**Контрацепция и беременность.** По сравнению со здоровыми женщинами беременность у пациенток с ВН ассоциирована с повышенной частотой осложнений у матери и с худшими исходами для плода, и риски тем выше, чем выше активность ВН. Некоторые из часто используемых при волчанке препаратов, таких как ММФ, циклофосфамид и варфарин, противопоказаны при беременности. У пациенток детородного возраста консультирование по вопросам контрацепции и беременности должно осуществляться как можно раньше. Обсуждение выбора метода контрацепции должно проводиться с учетом мнения гинеколога. Для пациенток, предпочитающих оральные гормональные контрацептивы, можно рассматривать эстроген-прогестин-содержащие препараты с дозой этинил эстрадиола не более 30 мкг, если отсутствуют антифосфолипидные антитела и активность заболевания стабильно низкая; тогда как при умеренной и высокой активности заболевания предпочтительны прогестиновые контрацептивы. У пациенток с антифосфолипидными антителами или тромбозами в анамнезе эстроген-содержащих контрацептивов следует избегать ввиду высокого риска тромбоэмболических осложнений [70]. Данные, полученные у женщин, получавших химиотерапию, показывают эффективность аналогов гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнВГ) для снижения частоты преждевременной овариальной недостаточности, тогда как возможный гонадопротективный эффект оральных контрацептивов представляется вариабельным [71]. Профилактика бесплодия с помощью агонистов ГнВГ или консервация спермы и яйцеклеток должны рассматриваться

у пациентов, получающих циклофосфамид, особенно при высокой кумулятивной дозе.

**Защита костей.** Глюкокортикоидная терапия, особенно при длительном использовании высоких доз, приводит к потере костной массы [72, 73]. У детей кумулятивная доза глюкокортикоидов влияет на пиковую костную массу и рост [74]. Индивидуальная оценка риска переломов может быть осуществлена на основании демографических показателей, клинических данных и дозы глюкокортикоидов и с помощью Инструмента оценки риска переломов/Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) [75, 76]. Всем пациентам с ВН рекомендуется прием кальция (оптимальное потребление 1000-1200 мг/сутки) и витамина D, применение пероральных бифосфонатов следует рассматривать на основании оценки индивидуального риска [77, 78].

**Злокачественные заболевания у пациентов с ВН.** У пациентов с СКВ повышен риск злокачественных опухолей, включая не-Ходжкинские лимфомы, рак легких, печени, вульвы/вагиналища, щитовидной железы и кожи (но не меланомы), и этот риск (особенно риск рака мочевого пузыря) наиболее высок у пациентов, получавших циклофосфамид [79, 80]. В целом, наблюдение за пациентами с ВН для выявления злокачественных заболеваний должно следовать локальным принципам онкологического скрининга для общей популяции; специфических рекомендаций по скринингу онкозаболеваний у пациентов с СКВ либо нет, либо они основаны на мнениях экспертов [81]. И хотя имеются предварительные доказательства эффективности и безопасности вакцинации против папилломавируса человека у пациентов с СКВ, есть и сообщения о развитии СКВ или волчаночно-подобных заболеваний после вакцинации [82, 82].

## 10.2.2 Класс I или Класс II волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.2.1: Подходы к иммуносупрессивной терапии у пациентов ВН Класса I или Класса II (Рисунок 4).**

У пациентов с ВН Класса I или Класса II функция почек обычно не нарушена, протеинурия, если вообще имеется, то незначительная (много ниже нефротического уровня) и иногда наблюдается микрогематурия. Такие пациенты не нуждаются ни в какой дополнительной специфической терапии помимо той, которую они получают в связи с внепочечными проявлениями волчанки [84].

Пациенты с гистологическим Классом I или II, но с протенурией нефротического уровня или нефротическим синдромом (НС) рассматриваются как больные с волчаночной подоцитопатией. Этот диагноз может быть подтвержден выявлением при электронной микроскопии диффузного распластывания малых отростков подоцитов. По своим клиническим и гистологическим проявлениям такие



**Рисунок 4 | Иммуносупрессивная терапия у пациентов с Классом I или Классом II волчаночного нефрита.** Примечание: Глава 5 – см. Главу 5 Рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных болезней .

пациенты не отличаются от больных с болезнью минимальных изменений (БМИ) или фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и часто хорошо отвечают на лечение глюкокортикоидами [85-87]. И хотя РКИ не проводились, данные наблюдательных исследований говорят о том, что более 90% пациентов, получавших монотерапию глюкокортикоидами, достигали полной ремиссии при медиане длительности лечения в 4 недели [85, 88-92]. Данные о рецидивах еще более ограничены, но представляется, что риск рецидивов после отмены глюкокортикоидов довольно значителен [93]. Оптимальная длительность лечения не известна, однако предлагается поддерживающая терапия малыми дозами глюкокортикоидов в сочетании с дополнительными средствами, такими как аналоги микофеноловой кислоты (АМФК), азатиоприн или иКН, особенно у пациентов с рецидивами в анамнезе.

### 10.2.3 Класс III или Класс IV волчаночного нефрита

#### 10.2.3.1 Инициальная терапия активного Класса III/IV волчаночного нефрита

**Рекомендация 10.2.3.1.1:** Мы рекомендуем пациентам с активным Классом III или IV ВН, как с мембранозным компонентом, так и без него, проводить инициальную терапию глюкокортикоидами плюс одним из следующих вариантов:

- i. аналогами микофеноловой кислоты (АМФК) (1В); или
- ii. низкими дозами циклофосфида внутривенно (1В); или
- iii. белимумабом и: или АМФК или низкими дозами циклофосфида (1В); или
- iv. АМФК и ингибитором кальциневрина (иКН, если нет тяжелого нарушения функции почек (т.е. расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ]  $\leq 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ) (1В).

*Эта рекомендация придает большое значение данным, демонстрирующим клиническую эффективность комбинированных режимов иммуносупрессии, включающих глюкокортикоиды и либо низкие дозы циклофосфида внутривенно либо АМФК (двойная иммуносупрессивная терапия), а также режимов тройной иммуносупрессии, включающих вдобавок к вышеуказанной двойной иммуносупрессии еще белимумаб или воклосторин (или такро-*

лимус). При использовании иКН улучшение клинического ответа достигалось за счет большего снижения протеинурии по сравнению с плацебо, а при использовании белimumаба уменьшение частоты неблагоприятных почечных исходов было отмечено при анализе *post hoc*. Варианты инициальной терапии, рекомендуемые для активного пролиферативного ВН представлены на Рисунке 5. Рабочая группа признает, что между пациентами возможны значительные различия. Читателям следует обратиться к Практическим советам для обсуждения оптимального выбора терапии с учетом характеристик пациента. Кроме того, в отношении выбора терапии и дозирования тех или иных препаратов, Рабочая группа подчеркивает важность предотвращения потенциальных побочных эффектов применения высоких доз глюкокортикоидов, высоких доз циклофосфамида и нефротоксичности иКН. По этой причине пациенты с ХБП стадии С3b–С5 часто исключались из соответствующих клинических исследований.

### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда.** Краткосрочный прогноз у пациентов с пролиферативным ВН радикально улучшился с началом применения высоких доз глюкокортикоидов в 1960-х годах [94]. Однако отдаленный прогноз оставался неудовлетворительным, поскольку у многих пациентов, несмотря на лечение, происходило прогрессирование заболевания до почечной недостаточности. В знаменательных исследованиях, выполненных в 1980-е годы, добавление циклофосфамида к глюкокортикоидам превосходило по эффективности монотерапию глюкокортикоидами и обеспечивало лучшую отдаленную почечную выживаемость при активном тяжелом ВН [13, 95–98]. Двойные режимы иммуносупрессии, включавшие глюкокортикоиды и циклофосфамид, были стандартом инициальной терапии активного пролиферативного ВН на протяжении десятилетий. Но значительная частота побочных эффектов от применения высоких доз глюкокортикоидов и токсичность циклофосфамида побудили к изучению альтернативных режимов индукционной терапии.

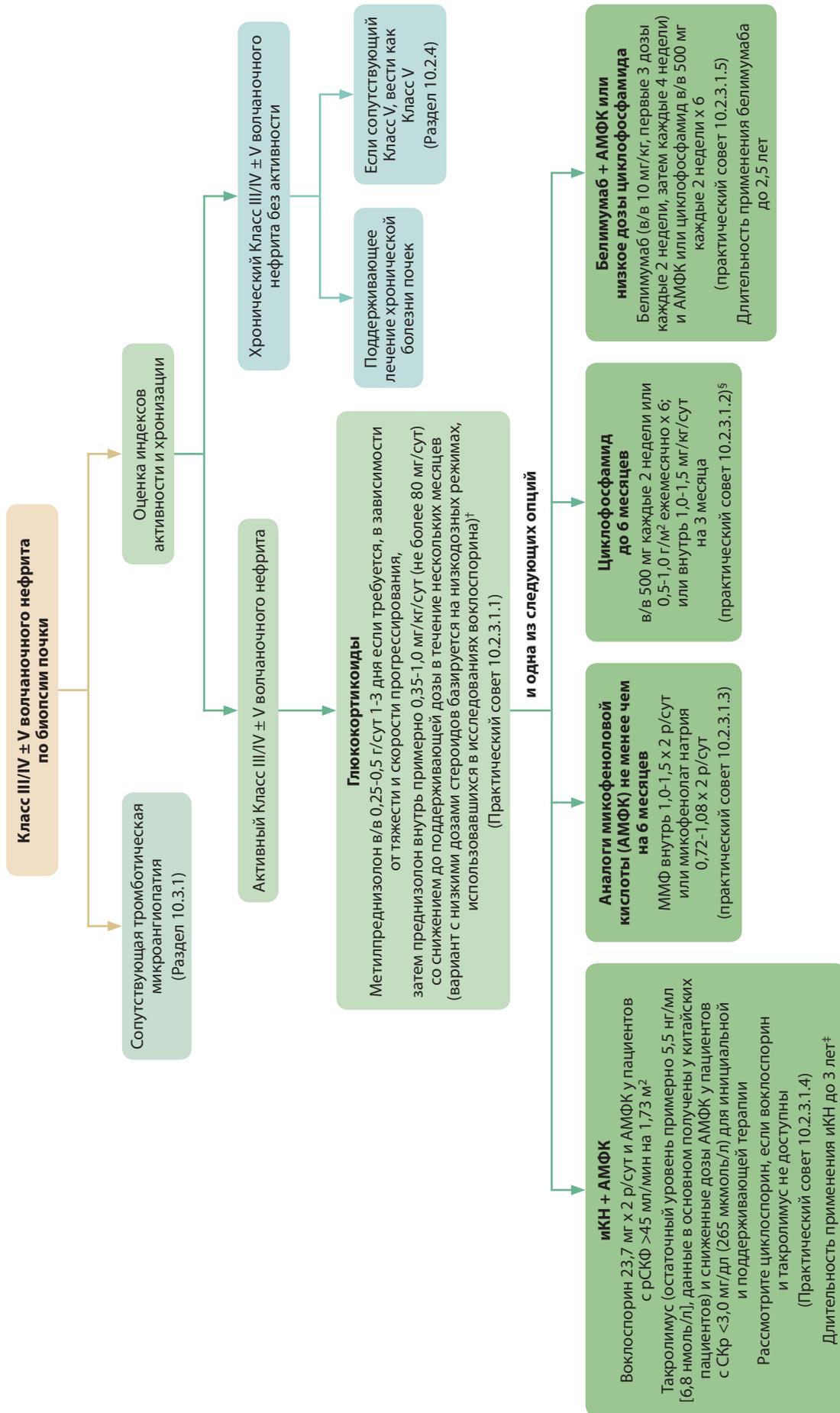
Дальнейшие исследования были направлены на улучшение соотношения риск-польза. Исследование, проведенное среди 90 пациентов европейского происхождения с активным ВН, показало, что непосредственная и отдаленная эффективность сниженных доз циклофосфамида статистически значимо не отличалась от эффективности высоких доз циклофосфамида, и при этом побочных эффектов было меньше [17, 99]. В краткосрочном исследовании, включавшем 100 пациентов из Индии, сниженные дозы циклофосфамида были так же эффективны, как АМФК, в обоих случаях препараты использовались в комбинации с глюкокортикоидами [100]. Ввиду недостатка данных по применению сниженных доз циклофосфамида у пациентов африканского и ла-

тиноамериканского происхождения, неясно, является ли такой режим эффективным для этих групп пациентов. На Рисунке 6 представлена детализация режимов дозирования циклофосфамида.

После того, как было установлено, что АМФК эффективны для предотвращения отторжения трансплантированных солидных органов, были проведены исследования АМФК при ВН и было показано, что их эффективность при лечении активного ВН не отличается от эффективности циклофосфамида [100, 101]. Стандартная доза ММФ составляет 2-3 г/сутки (или эквивалентная доза АМФК). Частота побочных эффектов у пациентов, получавших глюкокортикоиды и АМФК, значимо не отличалась от таковой при применении циклофосфамида в клинических исследованиях, в которых доза ММФ составляла 3 г/сутки. Можно предположить, что имеется дозо-зависимый эффект и расовые и этнические различия в переносимости АМФК, а высокие дозы глюкокортикоидов вероятно вносили свой вклад в большую часть ассоциированных с лечением нежелательных явлений [12, 14, 100–102]. На основании в целом благоприятного опыта в реальной клинической практике, режимы на основе АМФК широко используются для инициального лечения пролиферативного ВН.

иКН снижают транскрипцию ИЛ-2 и пролиферацию Т-лимфоцитов и оказывают прямое модулирующее воздействие на цитоскелет подоцитов, тем самым снижая протеинурию, обусловленную повреждением подоцитов. Добавление фиксированной дозы такролимуса в низких дозах АМФК и глюкокортикоидам с использованием тройного режима иммуносупрессии (этот режим получил название «мультиадресной терапии») было исследовано у китайских пациентов [19, 103–105]. В проспективном исследовании, включавшем 40 пациентов с ВН (Класс IV±V), была продемонстрирована более высокая частота ответа к 24-й неделе при применении «мультиадресного» режима по сравнению с высокими дозами циклофосфамида и глюкокортикоидов [103]. Эти данные были позднее подтверждены в исследовании 368 пациентов с активным ВН и исходным уровнем сывороточного креатинина (СКр)  $\leq 3$  мг/дл (265 мкмоль/л), то есть с рСКФ примерно 25 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. В этом исследовании была показана большая частота полного ответа к 6 месяцам при использовании схемы тройной иммуносупрессии по сравнению с циклофосфамидом, правда при этом число нежелательных явлений было выше [19]. Дальнейшее наблюдение продемонстрировало одинаковую кумулятивную частоту ответа к 24-м месяцам у пациентов, продолжавших получать тройную терапию и у пациентов, получавших после индукции циклофосфамидом поддерживающую терапию азатиоприном [106].

Тройной режим иммуносупрессии с добавлением воклоспорина к стандартной дозе АМФК и глюко-



**Рисунок 5 | Рекомендательный подход к инициальной терапии активного Класса III/IV волчаночного нефрита.** Необходимо осторожность при использовании ингибиторов кальциневрина (иКН) у пациентов с значительно сниженной функцией почек ввиду их повышенной подверженности к тяжелым последствиям нефротоксичности иКН. Уровни расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и сывороточного креатинина (СКр) указанные на рисунке взяты из критериев отбора пациентов, участвовавших в ретроспективных клинических исследованиях. <sup>†</sup>См. Рисунок 7, где представлены режимы применения глюкокортикоидов. <sup>††</sup>См. Рисунок 9, где указана длительность применения иКН и белимумаба в клинических исследованиях. <sup>§</sup> См. Рисунок 6, где представлены комментарии к режимам применения циклофосфамида. Примечание: Глава 5 – см. Главу 5 Рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных болезней. АМФК, аналоги микрофеноловой кислоты; иКН, ингибиторы кальциневрина; ММФ, микрофенолат мофетил.

	Высокие дозы циклофосфида внутривенно (режим NIH)	Низкие дозы циклофосфида внутривенно (режим Euro-Lupus)	Циклофосфамид внутрь
<b>Циклофосфамид</b>	в/в 0,5-1 г/м <sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 месяцев	в/в 500 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев	Внутрь 1,0-1,5 мг/кг/сут (макс. 150 мг/сут) в течение 2-6 месяцев
<b>Комментарии</b>	Данные об эффективности получены у пациентов различной расы и этнической принадлежности	Данные об эффективности получены в основном у пациентов европеоидной расы, имеются некоторые данные о пациентах африканского, карибского, латиноамериканского происхождения, индийских пациентах и пациентах из других стран Азии	Данные об эффективности получены у пациентов различной расы и этнической принадлежности

**Рисунок 6 | Режимы дозирования циклофосфида в комбинации с глюкокортикоидами при проведении инициальной терапии активного Класса III/IV волчаночного нефрита.** в/в, внутривенно; макс., максимально; NIH, Национальные институты здоровья, США.

кортикоидам с быстрым снижением дозы был изучен в международных исследованиях 2 фазы – Снижение протеинурии при активной волчанке с помощью воклоспорина/Aurinia Urinary Protein Reduction Active-Lupus with Voclosporin (AURA-LV) и 3 фазы – Почечный ответ на воклоспорин при активном волчаночном нефрите/Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin (AURORA 1), включавших пациентов с исходной рСКФ >45 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> [107, 108]. Частота ответа к 24-й и 52-й неделям была выше в группах, получавших воклоспорин, по сравнению с группами, получавшими плацебо, АМФК и глюкокортикоиды с быстрым снижением дозы. Больше число серьезных нежелательных явлений, включая смерть, было отмечено у пациентов, получавших воклоспорин, только в исследовании 2 фазы, и было расценено как эффект, связанный с центром. Анализ объединенного массива данных исследований 2 и 3 фазы не выявил статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений [109]. Пациенты, завершившие исследование 3 фазы, были включены в продленное слепое 2-летнее исследование (AURORA 2) и продолжали получать ту же терапию; это были 116 из 179 пациентов в группе воклоспорина и 100 из 178 пациентов в контрольной группе [110]. По завершении продленного исследования AURORA 2 оказалось, что при лечении воклоспорином снижение протеинурии было устойчивым, в обеих группах функция почек была стабильной, и не было никаких сигналов в отношении безопасности лечения. Повышение частоты ответа на терапию у пациентов, получавших иКН, в основном происходило за счет более раннего и более эффективного снижения протеинурии, причем данные последующего наблюдения продемонстрировали одинаковую функцию почек в группе, получавшей иКН, и в контрольной группе. Вклад добавления иКН в отдаленную почечную выживаемость остается неясным.

Аномальная повышенная активность В лимфоцитов является характерным компонентом патогенеза СКВ. Фактор, активирующий В-лимфоциты/В-

cell-activating factor (BAFF), также называемый стимулятором В-лимфоцитов/В lymphocyte stimulator (BLyS) – это цитокин, экспрессируемый в клетках В-лимфоцитарного ростка и действующий как мощный активатор В-клеток. Белимуаб, человеческое моноклональное антитело, ингибирующее BLyS, был в 2011 году одобрен в Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов/Food and Drug Administration (FDA) США для лечения СКВ; основанием послужила эффективность препарата, продемонстрированная в клинических исследованиях. Режим тройной иммуносупрессии с добавлением белимуаба к глюкокортикоидам и либо АМФК в стандартной дозе либо циклофосфамиду в низкой дозе с последующим переходом на азатиоприн был оценен в международном исследовании 3 фазы – Эффективность и безопасность белимуаба у пациентов с активным волчаночным нефритом/Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis (BLISS-LN) с участием 448 пациентов, которых наблюдали в течение 104 недель [111]. Пациенты получали стандартную двойную иммуносупрессию и либо белимуаб, либо плацебо. У пациентов, получавших белимуаб, была более высокая по сравнению с плацебо частота первичного эффективного почечного ответа/primary efficacy renal response rate (ПЭПО/PERR), представлявшего собой композитную конечную точку с протеинурией  $\leq 0,7$  г/г [70 мг/ммоль]). Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах. Результаты вторичного анализа этого исследования и его открытой 28-недельной продленной фазы показали, что преимущества в эффективности сохранялись и у пациентов, получавших тройную иммуносупрессию, включавшую белимуаб, частота неблагоприятных почечных исходов была ниже [112, 113]. Анализ подгруппы, состоявшей из 142 пациентов из Юго-Восточной Азии, продемонстрировал схожие результаты [114]. В исследовании BLISS-LN белимуаб применяли внутривенно, но в декабре 2020 года FDA одобрило и внутривенный (в/в) и подкожный (п/к) путь вве-

денция белимуаба для лечения ВН; основанием послужили данные фармакокинетики, показавшие сходные результаты для обоих способов введения, причем остаточный уровень препарата был выше при подкожном введении.

Важно отметить, что из всех этих вариантов лечения только для инициальной терапии циклофосфамидом имеются сведения об отдаленных результатах контролируемых исследований, показавших большую эффективность комбинации циклофосфамида и глюкокортикоидов по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами для сохранения почечной функции; данные об отдаленных результатах других видов лечения относительно немногочисленны, особенно для более новых препаратов, таких как иНК и белимуаб [96, 97]. Данные, полученные из наблюдательных исследований, позволяют предполагать, что эффективная индукция почечного ответа в ходе инициальной терапии может реализоваться в более благоприятные отдаленные почечные исходы, но эти данные относятся к режимам лечения, не включавшим иКН [15, 99, 115-118].

Резюмируя все вышесказанное: Класс III и Класс IV ВН являются тяжелым заболеванием с развитием ОПП, что ведет в отсутствие быстрого эффективного лечения к постоянной потере нефронов. Тяжелый ВН – важная, но поддающаяся лечению причина заболеваемости и смертности пациентов во многих регионах мира. Достижения в лечении привели к повышению его эффективности и снижению частоты нежелательных явлений, причем последние могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с токсичностью лечения. Попытки ограничить побочные эффекты препаратов, особенно глюкокортикоидов, большого успеха не возымели; тем не менее, несмотря на вероятность значимой токсичности, ассоциированной с лечением, преимущества лечения пролиферативного ВН перевешивают возможный вред от лечения.

**Качество доказательств.** В 6 РКИ, сравнивавших в/в циклофосфамид с глюкокортикоидами, качество доказательств общей пользы «для почек» и снижения частоты почечных обострений было средним. Качество доказательств в этих РКИ было понижено до среднего из-за ограничений исследований (неясный характер заслепления участников и персонала, неясное сокрытие порядка распределения пациентов по группам, Дополнительная Таблица S5 [13, 95, 96, 101, 119-121]).

В нескольких РКИ сравнивали низкие и высокие дозы циклофосфамида (Дополнительная таблица S6 [17, 121-124]). Результаты этих исследований указывают, что низкие дозы циклофосфамида сопряжены с меньшим количеством нежелательных явлений (таких как инфекции, онкозаболевания, лейкопения и ухудшение состояния костной ткани) [121]; но в некоторых исследованиях и эффективность низких доз оказалась меньше, чем эффективность высоких;

во всех этих исследованиях качество доказательств было средним из-за серьезной неточности (мало событий, что привело к широким ДИ, указывающим на заметные преимущества или вред).

Качество доказательств, полученных в РКИ в отношении сходной эффективности и различиях в профиле побочных эффектов между ММФ и в/в циклофосфамидом, также является средним. Качество доказательств было понижено до среднего из-за неясного сокрытия порядка распределения пациентов по группам в этих исследованиях (Дополнительная Таблица S7 [12, 100-102, 121, 125-128]).

Имеются доказательства низкого качества в пользу того, что тройные режимы иммуносупрессии, включающие такролимус, сниженные дозы АМФК и глюкокортикоиды более эффективны, чем стандартная инициальная терапия, при одинаковой частоте нежелательных явлений (Дополнительная Таблица S8 [19, 103, 104, 121]). Но есть доказательства высокого качества, что тройная терапия воклоспорином, стандартными дозами АМФК и глюкокортикоидами с быстрым снижением дозы лучше, чем только АМФК и глюкокортикоиды с быстрым снижением дозы, в отношении достижения почечного ответа (в основном за счет более эффективного снижения протеинурии), и при этом частота нежелательных явлений не различается (Дополнительная Таблица S9 [107, 108, 129] и Дополнительная Таблица S10 [19, 103, 104, 107, 108]). Долгосрочный эффект иКН-содержащих режимов иммуносупрессивного лечения ВН в отношении сохранения функции почек ( $\geq 50\%$  снижение СКФ или почечная недостаточность) пока не продемонстрирован (Дополнительная Таблица S10 [19, 103, 104, 107, 108]).

Имеются доказательства среднего качества в пользу того, что добавление белимуаба к АМФК или низким дозам циклофосфамида и глюкокортикоидам приводит к повышению частоты почечного ответа при сходной частоте нежелательных явлений по сравнению с плацебо, и доказательства низкого качества в отношении роли белимуаба в предотвращении почечных рецидивов и уменьшении частоты неблагоприятных почечных исходов (Дополнительная Таблица S11 [111, 113, 130]).

**Ценности и предпочтения.** В отсутствие лечения прогноз почечной выживаемости у пациентов с пролиферативным ВН неблагоприятный. Хорошо информированные пациенты с ВН Класса III и IV предпочтут получать лечение одним из режимов иммуносупрессии с доказанной эффективностью, описанных выше, и пациенты должны быть проинформированы о серьезных рисках отказа от лечения и недостаточной приверженности к лечению. Имея в виду ассоциированный с циклофосфамидом риск бесплодия и целого спектра злокачественных новообразований, большинство пациентов детородного возраста, предполагающих в будущем зачать ребенка, и большинство пациентов в целом

вероятно выберут инициальное лечение АМФК, а не режимы на основе циклофосфамида. Низкие дозы в/в циклофосфамида сопряжены с меньшим риском, чем стандартные и, следовательно, являются разумной альтернативой АМФК. Но, поскольку данные в пользу низких доз циклофосфамида получены в основном в исследованиях, проводившихся у белых пациентов с ВН легкой или средней степени тяжести, эта альтернатива может не подходить для лечения пациентов африканского и латиноамериканского происхождения с тяжелым ВН [17].

Режимы тройной иммуносупрессии, включающие иКН, АМФК и глюкокортикоиды, могут быть особенно полезными для пациентов с массивной протеинурией, ассоциированной с тяжелым повреждением подоцитов. Рекомендуется соблюдать осторожность при использовании этих режимов у пациентов с нарушенной функцией почек и/или значительной степенью хронических повреждений по данным биопсии почки. В исследованиях воклоспорина пациенты с исходной рСКФ  $\leq 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  были исключены, и это пороговое значение рСКФ было указано в регуляторных документах при одобрении препаратов. В клиническом исследовании «мультиадресного» режима у китайских пациентов использовалась фиксированная доза такролимуса, сниженные дозы АМФК и глюкокортикоиды, и пациенты получали эту терапию в течение периода до 2 лет. Первичная конечная точка в исследовании воклоспорина 3 фазы оценивалась через один год от начала исследования, и результаты продленного заслепленного двухлетнего исследования такого же лечения продемонстрировали устойчивое снижение протеинурии и стабильную функцию почек при отсутствии повышения частоты нежелательных явлений по сравнению с контрольной группой [110]. Оптимальная длительность лечения иКН при ВН остается неясной, и не имеется достаточных данных в отношении последующего снижения дозировок или отмены иКН и следующих за этим клинических исходах

Анализ *post hoc* показал, что помимо повышения частоты терапевтического ответа, добавление белимумаба к АМФК или циклофосфамиду и глюкокортикоидам может давать и дополнительные преимущества за счет снижения частоты почечных обострений и неблагоприятных почечных исходов; численные значения рСКФ были выше у пациентов, получавших белимумаб по сравнению с получавшими плацебо. Анализ *post hoc* также показал, что преимущества белимумаба при ВН следует отнести за счет лечения этим препаратом пациентов с исходным отношением белок-креатинин (ОБК) мочи  $< 3 \text{ г/г}$  ( $< 300 \text{ мг/ммоль}$ ) [113]. Предстоит еще изучить, может ли это быть связано с повышенным клиренсом белимумаба у пациентов с массивной протеинурией. Результаты независимого анализа данных исследования BLISS-LN, проведенного

FDA, также подтвердили, что эффективность белимумаба обеспечивалась за счет его применения у пациентов с более низким исходным уровнем протеинурии, но *post hoc* анализ времени до наступления события в группе с высокой протеинурией ( $\geq 3 \text{ г/г}$  [ $\geq 300 \text{ мг/ммоль}$ ]) показал, что расчетный риск почечных событий или смерти был ниже в группе белимумаба [131]. Результаты 28-недельной открытой продленной фазы исследования BLISS-LN продемонстрировали дальнейшее увеличение числа пациентов, достигших ПЭПО или полного почечного ответа, и никаких сигналов в отношении безопасности при лечении белимумабом, получено не было [112].

Несмотря на то, что упомянутые данные – это результаты анализа *post hoc* и продленной фазы исследования, Рабочая группа признает ценность этих наблюдений, которые полагает важными при оптимизации выбора метода лечения для пациентов с различными характеристиками.

**Использование ресурсов и затраты.** Лечение активного ВН иммуносупрессивными препаратами требует значительных финансовых затрат и рабочей силы, поскольку и сами препараты, и тщательный контроль потенциальных осложнений являются дорогостоящими. Доступ к соответствующим методам лечения играет ключевую роль в предотвращении неблагоприятных клинических исходов, включая высокую стоимость лечения почечной недостаточности. Внутривенное введение препаратов должно осуществляться в центрах, где возможно наблюдение, и пациентов следует подвергать регулярному мониторингу, в том числе и с проведением повторных лабораторных исследований, для выявления осложнений как самого заболевания, так и лечения. Вероятно, что эти затраты с течением времени становятся ниже, чем стоимость лечения ХБП и почечной недостаточности, развивающейся в отсутствие лечения, однако прямой экономический анализ не проводился. Кроме того, не проводились сравнения качества жизни пациентов с ХБП, пациентов с почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, и пациентов, получающих иммуносупрессию (особенно с высокими дозами глюкокортикоидов или их длительным приемом). Режимы на основе АМФК ассоциированы с большей стоимостью препаратов, но с меньшей стоимостью трудозатрат и лучшим качеством жизни по сравнению с режимами на основе циклофосфамида [123-134].

Добавление третьего препарата (иКН или белимумаба) повышает стоимость лечения [135], однако потенциальное повышение частоты полного ответа и предотвращение почечных рецидивов может быть в итоге экономически эффективным [136]. Доступность лечения, проблемы стоимости и затраты на дополнительный мониторинг (например определение уровня препаратов в крови) – это дополнительные

факторы, которые также следует учитывать. Рабочая группа выступает за индивидуальный подбор режима лечения, включающий информирование пациентов и обсуждение с ними вариантов терапии, с тем чтобы лечение соответствовало характеристикам каждого отдельного пациента.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Ввиду значительных расходов на лечение [134, 137, 138], выбор терапии часто специфичен для того или иного региона и зависит от доступности лекарственных средств, системы возмещения расходов и финансовых возможностей отдельных пациентов. Другие аспекты, влияющие на выбор инициальной терапии ВН, включают оценку вероятной приверженности к лечению, возраст, предыдущую иммуносупрессию, темпы развития и тяжесть заболевания, расу и этническое происхождение.

Врачи могут выбрать в/в режим введения препаратов, если ожидается субоптимальная приверженность к лечению. Возраст является важным фактором при учете сохранения способности к деторождению, поскольку предрасположенность к нарушению функции гонад при применении циклофосфамида увеличивается с возрастом и по мере увеличения кумулятивной дозы препарата. Предрасположенность к возникновению в будущем злокачественных новообразований также растет по мере увеличения кумулятивной дозы циклофосфана в течение жизни пациента, поэтому детальный анализ всех факторов необходим до начала терапии. Несмотря на все указанные соображения, касающиеся циклофосфамида, многие врачи первоначально выберут стандартные дозы циклофосфамида для пациентов с быстро ухудшающейся функцией почек и тяжелыми гистологическими проявлениями по данным биопсии (например некроз капилляров или большое количество полулуний). Следует отметить, что данных об этой группе пациентов с проявлениями агрессивного течения заболевания мало, поскольку клинические особенности препятствовали включению их в исследования. Врачи, оказывающие помощь пациентам смешанного или латиноамериканского происхождения могут выбрать АМФК, а не циклофосфамид, поскольку имеются некоторые данные анализа *post hoc*, позволяющие предположить большую эффективность АМФК в этой популяции [139, 140], тогда как врачи, занимающиеся лечением китайских пациентов могут выбрать АМФК и глюкокортикоиды или тройную иммуносупрессию, включающую глюкокортикоиды, низкие дозы АМФК и низкие дозы иКН, а не режимы на основе циклофосфамида [19, 106].

С учетом соображений, касающихся соотношения риск-польза, включение иКН в режим лечения может быть предпочтительным у пациентов с массивной протеинурией, возникающей в результате повреждения подоцитов, если у них нет значительного нарушения функции почек, тогда как вклю-

чение белимумаба может быть предпочтительным у пациентов, пролущающих АМФК (а не циклофосфамид), если предотвращение обострений заболевания и неблагоприятных почечных исходов является приоритетом (как например для пациентов с продвинутыми стадиями ХБП). Следует отметить, что не имеется данных о сочетании воклоспорина с циклофосфамидом. Кроме того, результаты исследований воклоспорина дают основания считать, что включение иКН в схему лечения может облегчить быстрое снижение дозы глюкокортикоидов. И наконец, результаты анализа *post hoc* указывают, что белимумаб может не быть достаточно эффективным у пациентов с протеинурией нефротического уровня.

Использование иКН у пациентов с тяжелой ХБП требует продуманного индивидуализованного учета рисков и потенциальных преимуществ и должно осуществляться с осторожностью и при тщательном мониторинге с ограничением дозировок. Воклоспорин в целом не рекомендуется для пациентов с исходной рСКФ  $\leq 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , и эти пациенты исключались из исследований [141]. Аналогичным образом, в китайском исследовании, изучавшем режим тройной иммуносупрессии с применением глюкокортикоидов, низких доз ММФ и фиксированной дозы такролимуса, пациенты с исходным СКр  $> 3$  мг/дл ( $265 \text{ мкмоль/л}$ ) были исключены [19]. В целом результаты позволяют заключить, что функция почек остается относительно стабильной при использовании в избранных популяциях в течение 2-3 лет либо воклоспорина, либо такролимуса в тех дозах, о которых сообщали исследователи.

В отношении длительности лечения, низкие дозы циклофосфамида назначаются на 12 недель, тогда как высокие дозы циклофосфамида обычно назначаются на 6 месяцев, а лечение АМФК может быть продолжено после завершения первой фазы лечения в качестве поддерживающей терапии. иКН могут быть использованы для длительной поддерживающей иммуносупрессии, но требуется осторожность для предотвращения нефротоксичности. Результаты 2-летнего продолжения исследования AURORA 2 дают основания считать, что применение воклоспорина в течение 3 лет было безопасным для пациентов с ВН, чья исходная рСКФ была  $> 45$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Результаты открытой продленной фазы исследования BLISS-LN показывают, что применение белимумаба в течение периода около 2,5 лет является безопасным.

### Обоснование

Класс III или Класс IV ВН представляют собой агрессивное заболевание, требующее безотлагательного и эффективного лечения для подавления продолжающегося повреждения и разрушения нормальных нефронов. Иммуносупрессивное ле-

чение направлено на подавление активных воспалительных повреждений, выявляемых гистопатологически, но не на хронические изменения, тяжесть которых знаменует ХБП и является предвестником неблагоприятного отдаленного почечного прогноза.

Выбор inicialной терапии для Класса III или Класса IV ВН подразумевает персонализированную оценку баланса между преимуществами и рисками на основании данных о краткосрочном ответе и долгосрочной эффективности и безопасности, потенциальных нежелательных явлениях, включая инфекции и кумулятивную токсичность, качестве жизни и таких факторах как опыт пациента и его приверженность к лечению.

Выживаемость пациентов и почечная выживаемость при Классе III или Классе IV ВН улучшилась с 1970-х годов, это произошло сначала в связи с использованием глюкокортикоидов и затем по мере введения в оборот комбинированных режимов иммуносупрессии с использованием циклофосамида или АМФК ± иКН или белимумаба в качестве стандарта терапии.

Глюкокортикоиды остаются интегральным компонентом inicialной терапии для Класса III или Класса IV ВН с учетом их противовоспалительного и иммуносупрессивного действия. Добавление других иммуносупрессантов было ассоциировано со снижением частоты обострений и улучшением отдаленной почечной выживаемости по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами. Комбинированные режимы иммуносупрессии облегчают возможность минимизации дозы глюкокортикоидов и, следовательно, уменьшают их побочные эффекты (Рисунок 7).

**Практический совет 10.2.3.1.1:** для inicialной терапии активного ВН может рассматриваться режим с коротким курсом пульсов метилпреднизолона и сниженными дозами глюкокортикоидов, если и почечные и экстраренальные проявления демонстрируют положительную динамику (Рисунок 7).

Глюкокортикоиды используются во всех применяемых в настоящее время режимах лечения ВН. Этот класс препаратов обладает и иммуносупрессивным, и противовоспалительным действием и обеспечивает очень быстрое подавление интенсивного воспаления почечной ткани, наблюдаемого у пациентов с Классом III или Классом IV ВН. Глюкокортикоиды необходимы, поскольку для проявления иммуносупрессивного действия циклофосамида, АМФК, иКН и анти-В-клеточных препаратов требуется время. Применяемые дозировки, режимы снижения доз и длительность терапии глюкокортикоидами существенно различаются и главным образом основаны на мнении экспертов. Примеры приведены на Рисунке 7. Ввиду установленной эффективности комбинированной иммуносупрессии, имеется тенденция к снижению дозировок глюкокортикоидов.

Роль в/в пульсов метилпреднизолона в начале лечения недостаточно хорошо изучена, но обычно препарат назначают в дозе 500 мг (от 250 до 1000 мг/сутки) в течение 1-3 дней, преимущественно у пациентов с клиническим синдромом быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) – острым и тяжелым нарушением функции почек, часто сопровождаемым большим количеством полулуний или сосудистых повреждений по данным биопсии или при наличии тяжелых экстраренальных проявлений, таких как

	Схема со стандартной дозой	Схема со средней дозой	Схема с ограниченной дозой
<b>Пульсы метилпреднизолона внутривенно</b>	Нет или 0,25-0,5 г/сут до 3 дней для inicialной терапии	0,25-0,5 г/сут до 3 дней часто входит в схемы inicialной терапии	0,25-0,5 г/сут до 3 дней обычно входит в схемы inicialной терапии
<b>Преднизон или эквивалент внутрь</b>			
Неделя 0-2	0,8-1,0 мг/кг/сут (макс. 80 мг)	0,6-0,7 мг/кг/сут	0,5-0,6 мг/кг/сут (макс. 40 мг)
Неделя 3-4	0,6-0,7 мг/кг/сут	0,5-0,6 мг/кг/сут	0,3-0,4 мг/кг/сут
Неделя 5-6	30 мг/сут	20 мг/сут	15 мг/сут
Неделя 7-8	25 мг/сут	15 мг/сут	10 мг/сут
Неделя 9-10	20 мг/сут	12,5 мг/сут	7,5 мг/сут
Неделя 11-12	15 мг/сут	10 мг/сут	5 мг/сут
Неделя 13-14	12,5 мг/сут	7,5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 15-16	10 мг/сут	7,5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 17-18	7,5 мг/сут	5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 19-20	7,5 мг/сут	5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя 21-24	5 мг/сут	<5 мг/сут	2,5 мг/сут
Неделя >25	<5 мг/сут	<5 мг/сут	<2,5 мг/сут

Рисунок 7 | Примеры режимов назначения глюкокортикоидов при волчаночном нефрите. макс., максимально.

поражение центральной нервной системы или легких.

По поводу использования в/в метилпреднизолона у пациентов с менее тяжелыми проявлениями болезни существуют разные мнения. Как показано на Рисунок 7, схемы с «высокими дозами» глюкокортикоидов, применявшимися в ранних исследованиях, могли начинаться без в/в метилпреднизолона, но с высокими дозами преднизолона внутрь, тогда как схемы применения глюкокортикоидов в более поздних исследованиях часто начинаются с в/в пульсов метилпреднизолона с последующим назначением преднизолона внутрь в относительно более низких дозах и с более быстрыми последующим снижением дозы. Кроме того, в настоящее время суточная доза преднизолона обычно не превышает 60 мг.

В последних клинических исследованиях с целью минимизации побочных эффектов большой кумулятивной нагрузки глюкокортикоидами все чаще используют в/в пульсы глюкокортикоидов на старте терапии, с последующей меньшей начальной дозой и/или более быстрым снижением дозы пероральных глюкокортикоидов [107]. Результаты ретроспективного анализа предрасположенности, основанный на данных о 63 пациентах, включенных в исследование Изучение ведения волчанки/Aspreva Lupus Management Study (ALMS) и в исследование 2 фазы AURA-LV, позволяют предположить, что дозы глюкокортикоидов меньше, чем те, что использовались в ALMS, могут обеспечить большую долгосрочную безопасность, включая снижение частоты лимфопролиферативных заболеваний, рака кожи и побочных эффектов глюкокортикоидов [142]. У детей ограничение избыточной нагрузки глюкокортикоидами важно для роста, психологического благополучия и приверженности к лечению [143]. По мере накопления данных об эффективности глюкокортикоид-сберегающего эффекта иммуносупрессивных препаратов, таких как циклофосфамид, АМФК и комбинации трех иммуносупрессивных препаратов, наметилась тенденция к снижению нагрузки глюкокортикоидами (Дополнительная Таблица S12 [144-146]). Примеры дозировок и режимов снижения дозы при инициальном лечении ВН, основанные на опубликованных литературных источниках и недавних клинических исследованиях эффективности и безопасности новых терапевтических средств, представлены на Рисунок 7. Эти примеры служат иллюстрацией вариабельности нагрузки глюкокортикоидами. Качество доказательства в поддержку любого из этих режимов низкое, поскольку эти режимы сравнивали только в относительно небольших клинических исследованиях [144-146] и в наблюдательных исследованиях [147]. Использование ограниченных доз глюкокортикоидов может снизить частоту серьезных инфекций и других нежелательных явлений. Накапливающиеся

доказательства демонстрируют, что снижение нагрузки глюкокортикоидами при использовании комбинированных режимов иммуносупрессии при лечении ВН оправдано, поскольку эффективность сохраняется, а токсичность глюкокортикоидов снижается [146, 148].

**Практический совет 10.2.3.1.2: у пациентов с активным Классом III и Классом IV ВН, которые недостаточно привержены к режиму приема препаратов внутрь, для инициальной терапии может использоваться циклофосфамид внутривенно.**

Циклофосфамид может назначаться внутрь или внутривенно, и как в высокой дозе (известной как модифицированный режим Национальных институтов здоровья/National Institutes of Health, NIH или высокодозный режим), так и в низкой дозе (известной как режим Евро-люпус/Euro-Lupus). Примеры дозировок и длительности лечения при этих режимах представлены на Рисунок 6.

Выбор режима зависит от многих факторов и может быть индивидуализирован:

- *Эффективность:* режимы применения циклофосфамида внутрь и в/в в высоких дозах были использованы в различных этнических группах и при любой тяжести заболевания и продемонстрировали равную эффективность [18, 149-152]. Низкие дозы циклофосфамида (режим Евро-люпус) демонстрируют эффективность, эквивалентную стандартным дозам циклофосфамида, но этот режим был использован в основном у пациентов европеоидной расы [17, 99]. Появляются данные, указывающие, что низкие дозы циклофосфамида эффективны у пациентов азиатского, латиноамериканского и африканского происхождения, но в этих исследованиях не проводилось прямого сравнения с высокими дозами в/в циклофосфамида (Дополнительная Таблица S6 [17, 121-124, 153]).
- *Стоимость:* внутривенный циклофосфамид дороже перорального и внутривенное применение требует наличия центра, где могут осуществляться инфузии и имеется обученный персонал.
- *Удобство:* назначение циклофосфамида внутрь на требует, чтобы пациенты приходили в медицинское учреждение для регулярных инфузий, но кумулятивная нагрузка при назначении внутрь быстро нарастает.
- *Токсичность:* циклофосфамид может оказывать токсическое воздействие как непосредственно (например, желудочно-кишечные осложнения, инфекции), так и отсроченно (например бесплодие, развитие злокачественных новообразований).
  - Было показано, что высокие дозы в/в циклофосфамида менее токсичны, чем циклофосфамид внутрь, но дозы и длительность применения внутрь в соответствующих сообщениях

были значительно выше, а длительность — дольше, чем это рекомендуется в настоящее время (Дополнительная Таблица S13 [13, 154]). Частота токсического воздействия на мочевой пузырь также представляется меньшей при использовании в/в циклофосфамида. Сниженные дозы в/в циклофосфамида имеют наиболее благоприятный профиль непосредственной токсичности среди всех трех режимов.

- o Риск развития онкогематологических заболеваний ассоциирован с общей нагрузкой течение жизни  $>36$  г, а для миелофиброза  $>80$  г. Общая нагрузка в течение жизни вкупе с возрастом являются значимым фактором риска преждевременного угасания функции яичников ( $>7,5$ - $15$  г/м<sup>2</sup> для детей младшего и более старшего возраста соответственно; 300 мг/кг для взрослых).

Ввиду токсичности циклофосфамида, в том числе и риска злокачественных новообразований, его использование должно быть минимизировано настолько, насколько это возможно.

**Практический совет 10.2.3.1.3: у пациентов с пролиферативным ВН и высоким риском развития бесплодия, то есть тех, кто ранее получал средние и высокие дозы циклофосфамида, предпочтителен режим инициальной терапии на основе АМФК.**

В исследованиях ММФ для инициальной терапии пациентов с пролиферативным ВН использовались целевые дозы 2-3 г/сутки. В нескольких исследованиях было показано, что ММФ сопоставим с пероральным и в/в циклофосфамидом по краткосрочной эффективности для индукции частичного или полного почечного ответа (Дополнительная Таблица S7 [13-15, 102, 121, 125-128]). ММФ обладает значительной токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта, и в средних и высоких дозах может оказаться непереносим для некоторых пациентов. У пациентов с желудочно-кишечными побочными эффектами требуются исследования кишечнорастворимой формы МФК в дозе 1440-2160 мг/сутки, поскольку это препарат обладает лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта [146].

Несмотря на то, что АМФК, в отличие от циклофосфамида, не предрасполагают к бесплодию или гемобластозам, в исследовании ALMS (целевая доза 3 г/сутки) была продемонстрирована сходная частота побочных эффектов у пациентов, получавших ММФ плюс глюкокортикоиды и циклофосфамид плюс глюкокортикоиды [12]. В этом исследовании в группе ММФ умерли 9 пациентов, а в группе циклофосфамида 5 пациентов. Семь человек из 9 в группе ММФ умерли от инфекций, и 7 из 9 смертей среди леченных ММФ произошли

в Азии. Высокие дозы глюкокортикоидов и относительно высокие дозы МФК рассматривались как основные факторы, повлиявшие на большую, чем это ожидалось, частоту связанных с инфекцией неблагоприятных исходов в этом исследовании. В связи с этим были оценены результаты клинических исследований по трансплантации почки, в которых было показано, что доза ММФ 3 г/сутки по сравнению с дозой ММФ 2 г/сутки не обеспечивала повышения эффективности лечения в популяции пациентов не черной расы, но была ассоциирована с большей частотой нежелательных явлений [155]. Таким образом, при принятии решения о назначении АМФК в той или иной дозе, для оценки потенциальных различий профиля риска у разных пациентов нужно учитывать расу и этническое происхождение или географический регион проживания.

Фармакокинетика МФК существенно варьирует у разных пациентов, особенно в связи с гипоальбуминемией и нарушением функции почек. Данные небольших исследований позволяют предположить, что для МФК такие показатели как площадь под кривой концентрация-время 35-45 мг/час/л или остаточный уровень 3,0-4,5 мг/л могут использоваться для оценки адекватности нагрузки препаратами в период инициальной терапии, но роль терапевтического мониторинга уровня препарата в крови еще предстоит установить [156-160].

ММФ был с успехом испробован в различных этнических группах. Более пристальное рассмотрение эффективности ММФ в отдельных этнических группах было проведено при *post hoc* анализе данных исследования ALMS, крупнейшего на данный момент исследования, сравнивающего ММФ с в/в циклофосфамидом [12, 139]. Анализ показал большую частоту ответа на лечение в группе ММФ по сравнению с циклофосфамидом у пациентов латиноамериканского происхождения (60,9% против 38,8%,  $P=0,011$ ) и у пациентов, проживающих в Южной Америке (60,7% против 32%,  $P=0,003$ ), тогда как у черных пациентов ответ на ММФ был выше в численном выражении по сравнению с ответом на циклофосфамид, но различия не достигли статистической значимости (53,9% против 40,0%,  $P=0,39$ ). Большая частота ответа на ММФ по сравнению с циклофосфамидом у латиноамериканцев была отмечена и в когортных исследованиях [140]. И напротив, частота ответа на циклофосфамид была выше в численном выражении, но статистически не отличалась от частоты ответа на ММФ у азиатских пациентов (63,9% против 53,2%,  $P=0,24$ ) [12, 139]. Но, невзирая на эти результаты, и АМФК, и циклофосфамид являются эффективными методами лечения при активном ВН.

Исторически, циклофосфамид был препаратом первого выбора для лечения наиболее тяжелых форм пролиферативного ВН. Анализ объединенных данных ряда клинических исследований у пациентов

с ВН Класса III/IV с наличием полулуний в >15% клубочков и повышением уровня СКр в дебюте показала, что ранний ответ на глюкокортикоиды плюс или циклофосфамид или ММФ сопоставим [161]. Однако в этом же анализе было показано, что инициальная терапия циклофосфамидом ассоциирована с более устойчивым ответом и более благоприятными отдаленными почечными исходами, чем инициальная терапия ММФ. В поддерживающей фазе исследования ALMS [16] у пациентов, изначально получавших циклофосфамид, частота обострений была в численном выражении ниже, чем у получавших ММФ, но различия оказались статистически незначимыми.

**Практический совет 10.2.3.1.4: инициальная терапия с режимом тройной иммуносупрессии, включающей иКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин) может быть предпочтительна у пациентов с относительно сохранной функцией почек и протеинурией нефротического уровня, что вероятно обусловлено повреждением подоцитов, а также для пациентов, которые не переносят стандартные дозы АМФК или не могут или не хотят получать циклофосфамид.**

иКН являются мощными иммуносупрессивными средствами, поскольку ингибируют активацию Т-лимфоцитов и высвобождение ИЛ-2. Кроме того, они положительно влияют на состояние цитоскелета подоцитов, что ведет к снижению протеинурии при различных гломерулярных заболеваниях. Поэтому использование иКН для лечения ВН ведет к более эффективному или более быстрому снижению протеинурии.

Данные краткосрочных исследований с длительностью периода наблюдения 6-12 месяцев дают основания полагать, что сочетание глюкокортикоидов с циклоспорином или такролимусом (с добавлением низких доз АМФК или без АМФК) в качестве инициального режима терапии ВН обладает эффективностью, сопоставимой с комбинацией глюкокортикоидов и циклофосфамида [19, 162, 163]. До последнего времени большая часть этих исследований была проведена в Азии (см. Практический совет 10.2.3.1.5). В наиболее крупном исследовании, проведенном в Китае, использовали сочетание фиксированной, относительно низкой дозы такролимуса (4 мг/сутки, достигнутый остаточный уровень 5,2-5,5 нг/мл [6,4-6,8 нмоль/л]) с низкой дозой ММФ (1 г/сутки) у пациентов с исходным уровнем СКр  $\leq 3,0$  мг/дл (265 мкмоль/л), с достижением более раннего почечного ответа по сравнению с контрольной группой, получавшей циклофосфамид в НИН-режиме. Частота полного почечного ответа через 24 недели лечения также оказалась выше в группе исследования по сравнению с контрольной группой (46% против 26%) [19]. Однако при дальнейшем наблюдении в течение второго года лечения частота почечного

ответа оказалась сопоставимой в обеих группах [106]. Аналогичным образом, в проведенном в Японии исследовании частота полного почечного ответа составила 80% после 6 месяцев лечения тройной иммуносупрессией, включавшей глюкокортикоиды, низкие дозы циклофосфамида и такролимус [162].

Качество доказательства, полученных в РКИ, сравнивавших тройную иммуносупрессию с циклофосфамидом было расценено как низкое из-за ограничений и косвенного характера исследований (Дополнительная Таблица S8 [19, 193, 104, 121]). Поскольку эти ранние исследования включали в основном пациентов азиатского происхождения, а в некоторых из них исключали пациентов с тяжелым заболеванием, возможность распространения этой терапии на более широкую популяцию пациентов с ВН остается неясной (см. Практический совет 10.2.3.1.5).

Важно отметить, что в крупном Китайском исследовании инфекций было больше в группе пациентов, получавших тройную терапию, чем у тех, кто получал циклофосфамид, хотя различия не достигли статистической значимости. Необходимо больше данных о частоте острой и хронической нефротоксичности иКН, о метаболических побочных эффектах иКН и их влиянии на контроль АД; необходимо также определить оптимальную длительность лечения и вероятность возобновления протеинурии после прекращения лечения иКН [163].

Воклоспорин является аналогом циклоспорина, обладающим более мощной способностью ингибировать кальциневрин. Воклоспорин не обладал преимуществами по сравнению с такролимусом в профилактике подтвержденного биопсией острого отторжения в 6-месячном многоцентровом открытом исследовании 2b фазы, в которое были включены 334 реципиента трансплантированной почки с низким риском отторжения [164]. Эффективность воклоспорина для лечения активного, подтвержденного биопсией ВН Класса III, IV и V была оценена в РКИ 2 фазы, включавшем 265 пациентов – AURA-LV [107], и в РКИ 3 фазы, включавшем 357 пациентов – AURORA 1 [108, 165]. Оба исследования включали пациентов различного происхождения. Воклоспорин сравнивали с плацебо, и все пациенты получали глюкокортикоиды и ММФ (целевая доза 2 г/сутки) в качестве базисной терапии. Применялся новый режим быстрого снижения дозы глюкокортикоидов. Все пациенты получали 2 дозы в/в метилпреднизолона (500 мг за одно введение) и затем 20-25 мг/сутки преднизолона с быстрым снижением до 2,5 мг/сутки к 16-й неделе. Первичной конечной точкой в этих исследованиях был почечный ответ, определяемый как ОБК в моче  $\leq 0,5$  мг/мг [50 мг/ммоль], рСКФ  $\geq 60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , или отсутствие снижения на >20% от исходного уровня, и доза преднизолона <10 мг/сутки за 8 недель до оценки достижения конечной точки.

В исследовании AURA-LV 33% пациентов, получавших воклоспорин в дозе 23,7 мг 2 раза в день, достигли почечного ответа к 24-й неделе, тогда как в группе плацебо таких пациентов было всего 19% (отношение шансов [ОШ] 2,03,  $P < 0,05$ ) [107]. Аналогичным образом, в исследовании AURORA 41% пациентов, получавших воклоспорин, достигли почечного ответа к 52-й неделе по сравнению с 23% пациентов, получавших плацебо (ОШ 2,65,  $P < 0,001$ ) [108, 165]. Объединенный анализ двух исследований показал, что пациенты, получавшие воклоспорин в дополнение к стандартной терапии демонстрировали почечный ответ в 44% случаев к одному году, а получавшие плацебо – только в 23% случаев ( $P < 0,0001$ ) [166]. Частота нежелательных явлений была сходной в группах воклоспорина и плацебо.

По сравнению с другими иКН, такими как циклоспорин и такролимус, воклоспорин обладает более стабильным фармакокинетически-фармакодинамическим соотношением благодаря лучшему связыванию комплекса воклоспорин-циклоспорин с кальциневрином и меньшей лекарственной и метаболической нагрузке. Предварительные доказательства, основанные на результатах исследований AURA-LV и AURORA, позволяют предположить, что терапевтический лекарственный мониторинг не является необходимым в исследованной популяции пациентов [167]. Отметим, что не имеется данных о совместном применении воклоспорина и циклофосфамида.

Результаты ключевых исследований привели к тому, что в январе 2021 года FDA одобрило воклоспорин для лечения взрослых пациентов с ВН. Важно заметить, что воклоспорин не рекомендуется для пациентов с исходной рСКФ  $\leq 45$  мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, и такие пациенты были исключены из исследований. Точно также, значительное нарушение функции почек часто являлось критерием исключения в клинических исследованиях иКН. Использование иКН у пациентов с тяжелой ХБП требует детальной индивидуализированной оценки риска и потенциальной пользы, и должно осуществляться с осторожностью, с ограничением лекарственной нагрузки и при тщательном мониторинге.

Положительные результаты исследований AURA-LV и AURORA вместе с азиатскими исследованиями такролимуса и циклоспорина дают основания полагать, что тройная иммуносупрессивная терапия, включающая иКН, может быть эффективным режимом лечения ВН. Преимущества режимов, включающих иКН, состоят в более быстром снижении протеинурии. Однако важнейшие аспекты, такие как длительность применения иКН, снижение их дозировок и отмена, и отдаленная эффективность и безопасность режимов тройной терапии с иКН в настоящее время только изучаются.

В исследовании, проведенном в Гонконге, сравнивали двойной режим иммуносупрессии, включав-

ший такролимус и глюкокортикоиды, с сочетанием АМФК и глюкокортикоидов. 150 пациентов были рандомизированы к приему такролимуса (целевой остаточный уровень  $> 5$  нг/мл [ $> 6,2$  нмоль/л]) и глюкокортикоидов, или к приему АМФК и глюкокортикоидов, и к 6 месяцам полный почечный ответ между группами не различался (62% против 59%). При этом профиль нежелательных явлений отличался, частота инфекций *Herpes zoster* была выше у пациентов, получавших АМФК (18% против 3%) [168]. Это исследование также показало, что частота почечных рецидивов была выше, если индукционные препараты отменяли через 6 месяцев и заменяли на азатиоприн в качестве поддерживающего препарата. Статистически незначимая тенденция к большей частоте почечных обострений и снижения функции почек была отмечена у пациентов, леченных такролимусом в индукционную фазу. Качество доказательств эффективности в этом исследовании оценено как низкое/очень низкое (Дополнительная Таблица S14 [101, 126, 168-170]). Данные 10-летнего последующего наблюдения выявили большую частоту почечных обострений у пациентов, получавших такролимус в индукционную фазу (53% против 34%), тогда как функция почек в отдаленном периоде была сходной в обеих группах [170]. В недавнем открытом клиническом исследовании рандомизировали 314 пациентов к такролимусу (целевой остаточный уровень 4-10 нг/мл [5-12,4 нмоль/л]) или в/в циклофосфамиду, и такролимус не оказался более эффективным чем циклофосфамид через 6 месяцев лечения, а частота нежелательных явлений была сходной (Дополнительная Таблица S15 [171-173]) [173].

**Практический совет 10.2.3.1.5: Режим тройной иммуносупрессии с применением белимумаба, глюкокортикоидов и либо АМФК, либо низких доз циклофосфамида может быть предпочтителен у пациентов с повторными почечными обострениями или с высоким риском прогрессирования.**

Результаты РКИ 3 фазы, в котором применяли белимумаб (в/в, 10 мг/кг в дни 1, 15, и 29, и затем каждые 28 дней до 100-й недели исследования) в дополнение к стандартной терапии, привели к тому, что в декабре 2020 года FDA одобрило использование белимумаба при ВН [111]. В этом исследовании BLISS-LN оценивали 2-летний ПЭПО при добавлении белимумаба или плацебо к стандартной терапии. В качестве стандартной терапии использовали либо ММФ, либо режим Euro-Lupus с низкой дозой циклофосфамида, выбор режима стандартной терапии оставался на усмотрение исследовательских центров. ПЭПО определяли следующим образом: ОБК  $< 0,7$ , рСКФ не ниже, чем 20% от исходного уровня и как минимум 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, и отсутствие необходимости применения «терапии отчаяния» при неуспехе лечения. К 104-й неделе гораздо

большее число пациентов, получавших белимумаб, достигли ПЭПО по сравнению с теми, кто получал плацебо (43% против 32%; ОИШ 1,60;  $P=0,03$ ; Дополнительная Таблица S11 [111]). Ключевые вторичные конечные точки включали полный почечный ответ и риск почечного события или смерти. И в этом отношении результаты также оказались в пользу белимумаба. Анализ подгрупп показал, что суммарный ПЭПО складывался в основном из более крупной подгруппы (73,5%) пациентов, получавших ММФ в качестве базисной терапии. Лечение белимумабом не было ассоциировано с увеличением числа нежелательных явлений.

В этом контексте данные последующего наблюдения, полученные в открытых продленных фазах исследований пациентов с СКВ, не указывают на какие-либо новые опасения в отношении безопасности применения белимумаба в течение 8-13 лет [174, 175]. И хотя в исследовании BLISS-LN подкожное введение белимумаба не было специально испытано, было показано, что при подкожном введении нагрузка белимумабом такая же, как при внутривенном введении. Белимумаб подкожно применяется в дозе 200 мг в неделю [176-178]. Важным эффектом белимумаба, обнаруженным в исследовании BLISS-LN, оказалось предотвращение обострений заболевания [113]. Наблюдение в течение 2 лет и открытое наблюдение в течение еще 6 месяцев показало лучшее сохранение функции почек и снижение частоты неблагоприятных почечных исходов при добавлении белимумаба к стандартной терапии [111, 112].

При *post hoc* анализе подгрупп этого исследования оказалось, что преимущества эффективности белимумаба наблюдались в основном в подгруппе, получавшей ММФ, а не циклофосфамид, и у пациентов с протеинурией не-нефротического уровня. Кроме того, пациенты, которые указали свою принадлежность к черной расе (63 из общего числа участников исследования – 446) демонстрировали более низкую частоту ответа по сравнению с другими этническими группами, но частота ответа была все же выше при добавлении белимумаба по сравнению с плацебо [111, 113].

**Практический совет 10.2.3.1.6: другие препараты, такие как азатиоприн или лефлуномид в сочетании с глюкокортикоидами, могут рассматриваться взамен рекомендованных для инициальной терапии пролиферативного ВН препаратов при непереносимости, недоступности и/или высокой стоимости стандартной терапии, но эти альтернативные средства могут быть недостаточно эффективными и ассоциироваться с повышенным риском обострений и/или более частой токсичностью.**

В исследовании, проведенном у 87 пациентов в Нидерландах, комбинация азатиоприна с пульсами метилпреднизолона продемонстрировала сопоста-

вимую частоту краткосрочного почечного ответа при сравнении с комбинацией преднизолона и циклофосфамида в стандартной дозировке, но в группе азатиоприна и метилпреднизолона было больше инфекций, а при продлении периода наблюдения выявилась также большая частота обострений и большее прогрессирование ХБП (Дополнительная Таблица S16 [13, 179, 180]). Однако некоторые пациенты могут не переносить АМФК, циклофосфамид или иКН, или эти препараты могут быть недоступны или слишком дороги в некоторых регионах мира, или противопоказаны при беременности.

Краткосрочные исследования, проведенные китайским пациентам, сравнивали лефлуномид и в/в циклофосфамид, в обоих случаях в комбинации с глюкокортикоидами, и выявили сопоставимую частоту почечного ответа – около 70% через 6 месяцев [81, 182]. Следует отметить, что лефлуномид может вызывать врожденные пороки развития, он имеет очень длительный период полужизни, более 2 недель, и его активные метаболиты прочно связываются с белками плазмы, поэтому пациенты, получающие лефлуномид, должны прекратить его прием по меньшей мере за 2 года прежде чем предпринять попытки зачать ребенка.

Другие методы лечения, не продемонстрировавшие значимых преимуществ при добавлении к стандартной терапии, включают плазмаферез (Дополнительная Таблица S17 [18, 62, 183-186]), и сирукмаб, антитело к ИЛ-6 (Дополнительная Таблица S18 [187]). В исследовании 2 фазы у пациентов с активным ВН применение лаквинимода в дополнение к стандартной терапии глюкокортикоидами и ММФ было ассоциировано с повышением частоты почечного ответа (62,5% по сравнению с 33,3% в группе плацебо) (Дополнительная Таблица S19 [188]).

Практический совет 10.2.3.1.7: разрабатываются новые биологические и небактериальные препараты, которые в будущем могут стать опциями для лечения волчаночного нефрита. У пациентов с персистирующей активностью заболевания или неадекватным ответом на стандартную инициальную терапию может рассматриваться применение ритуксимаба.

Результаты клинических исследований 2 и 3 фазы не продемонстрировали преимуществ анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, окрелизумаб), ко-стимуляторной блокады (абатасепт), или моноклональных антител к ИЛ-6 при добавлении этих препаратов к стандартной инициальной терапии глюкокортикоидами и ММФ или циклофосфамидом [141, 189-193]. Эти негативные результаты контрастируют с сообщениями о сериях наблюдений, в которых отмечалась эффективность ритуксимаба у пациентов с суб-оптимальным ответом на стандартную терапию [194-197]. Интересно, что у пациентов, получавших ритуксимаб и абатасепт в рамках РКИ было отмечено более выраженное снижение уровня антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой

кислоте (ас-ДНК) и большее подавление активности комплемента, но эти биологические эффекты не привели к улучшению общепринятых показателей ответа на терапию [141, 189]. Причинами этого очевидного несоответствия между биологической эффективностью и клиническими данными, и между результатами в сериях наблюдений и в РКИ могут быть различия в популяциях, включенных в исследование, в параметрах исходов, использованных в исследованиях, и в относительно коротком периоде наблюдения в исследованиях. В некоторых исследованиях, в которых использовались биологические препараты, результаты были более вдохновляющими. Например, в проспективном одноцентровом пилотном исследовании изучался вопрос, позволит ли ритуксимаб обойтись без стероидов. В этом исследовании 50 пациентов с активным ВН (22 с Классом V и 28 с Классом III/IV ± V) получали ритуксимаб в дозе 1 г и метилпреднизолон 500 мг в/в (дважды, в 1-й и в 15-й день лечения), и затем ММФ без глюкокортикоидов (максимальная доза ММФ 1,5 г два раза в день, целевой остаточный уровень микофеноловой кислоты в крови 1.2-2.4 мкг/мл [3,7-7,5 мкмоль/л]). К 52-м неделям 52% пациентов достигли полной ремиссии, и 34% достигли частичной ремиссии [198].

Негативные результаты предыдущих исследований не исключают терапевтической роли некоторых из этих новых препаратов в лечении отдельных пациентов, в особенности тех, кто плохо отвечает на стандартную терапию или не переносит ее, или при попытках достичь стероид-сберегающего эффекта (Дополнительные Таблицы S20–S23 [141, 153, 189, 191, 195]) [198].

Проводимые в настоящее время клинические исследования продолжают изучать роль биологических препаратов в лечении ВН. В недавнем исследовании 2 фазы было показано, что при добавлении обинитумаба к АМФК и глюкокортикоидам пациенты с активным пролиферативным ВН чаще достигали полного почечного ответа к 76-й неделе (40% против 18%,  $P=0,007$ ) и к 104-й неделе (54% против 29%,  $P=0,005$ ) по сравнению с такими же пациентами, получавшими плацебо в дополнение к АМФК и глюкокортикоидам. Частота серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций между группами обинитумаба и плацебо не различалась [192].

Анифролумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, связывающееся с субъединицей 1 рецептора интерферона I типа. Этот препарат был недавно одобрен FDA для лечения внепочечной СКВ. В клиническом исследовании 2 фазы 147 пациентов были рандомизированы к приему стандартной дозы анифролумаба (300 мг), интенсифицированной дозы анифролумаба (900 мг), или плацебо в дополнение к стандартной терапии АМФК. Применение анифролумаба было ассо-

циировано с большей частотой почечного ответа (45,5 % против 31,1% в группе плацебо). Поскольку были продемонстрированы преимущества анифролумаба в отношении изучаемых конечных точек, проводится исследование 3 фазы (NCT02547922).

Таким образом, накапливаются данные о биологической и клинической эффективности различных таргетных препаратов. И хотя ожидаются еще отдаленные результаты, но имеющиеся данные уже расширили терапевтический арсенал в отношении возможных комбинаций препаратов. Благоприятный профиль безопасности, ассоциированный с использованием некоторых новых биологических препаратов, обеспечивает определенные преимущества. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить характеристики пациентов, которые получают максимальную пользу от каждого из этих различных новых методов лечения.

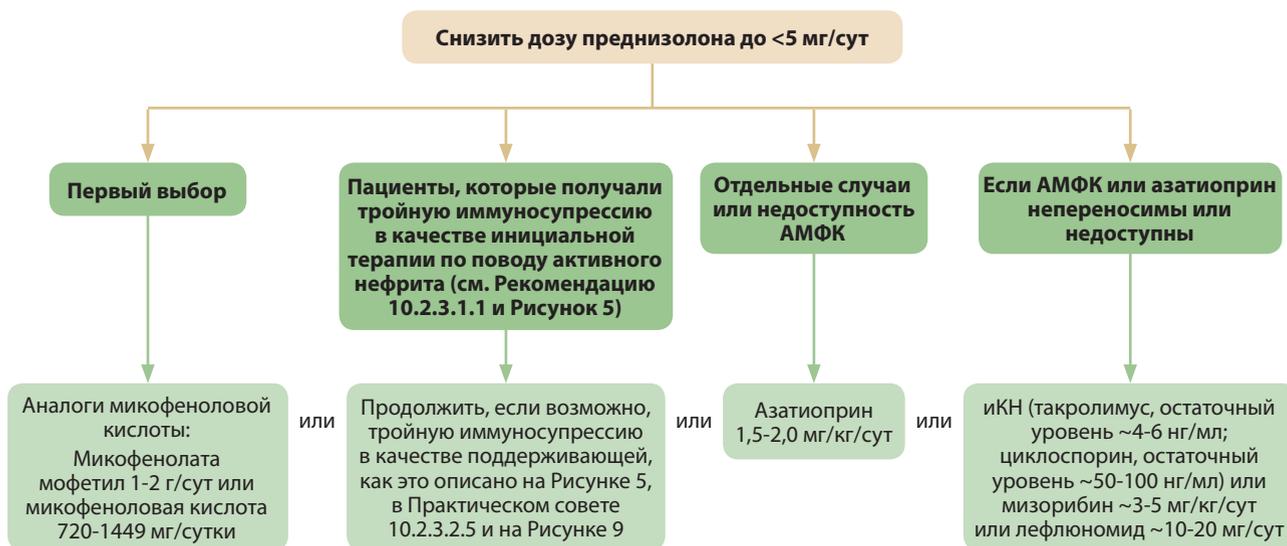
### 10.2.3.2 Поддерживающая терапия волчаночного нефрита Класса III и Класса IV

**Рекомендация 10.2.3.2.1: мы рекомендуем после завершения инициальной терапии перевод пациентов на поддерживающую терапию АМФК (1B).**

*Эта рекомендация придает большое значение данным, демонстрирующим, что длительное применение низких доз АМФК снижает риск обострений ВН по сравнению с азатиоприном или отсутствием лечения, и что АМФК обладают эффективностью, сопоставимой с эффективностью циклофосфамида, но с меньшим риском нежелательных явлений. Эта рекомендация придает меньшее значение риску нежелательных явлений, ассоциированному с длительным приемом АМФК по сравнению с отсутствием лечения (Рисунок 8).*

#### Ключевая информация

**Баланс пользы и вреда.** Высокоинтенсивная иммуносупрессия при проведении инициальной терапии ВН проводится в течение 3–6 месяцев в зависимости от избранного режима (Раздел 10.2.3.1). К окончанию курса инициальной терапии только от 10% до 40% пациентов достигают полного почечного ответа, определяемого по клиническим параметрам [11, 17, 19, 199], и примерно 20% достигают полной гистологической ремиссии, определяемой как нулевой индекс активности при повторной биопсии почки [10]. ВН часто обостряется, и обострения предрасполагают к дополнительному повреждению почек и прогрессируют до почечной недостаточности. Таким образом, необходимо продолжение лечения с целью консолидации начального ответа до более полного и устойчивого, и для предотвращения рецидивов заболевания. После завершения инициальной



**Рисунок 8 | Рекомендуемые варианты поддерживающей терапии для Класса III и Класса IV волчаночного нефрита.** Целевые диапазоны для ингибиторов кальциневрина (иКН) основаны на трансплантологической литературе. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые диапазоны для гломерулярных болезней не известны. Большинство клиницистов контролируют уровень иКН, чтобы удостовериться в приверженности пациентов к лечению и избежать токсичности. В настоящее время наиболее разумно титровать дозы иКН у отдельных пациентов для достижения желательного воздействия на протеинурию, соблюдая баланс между повышением дозы и уровнем сывороточного креатинина, и снижая дозу, если уровень сывороточного креатинина не достигает плато, но продолжает повышаться, или если он повышается свыше 30% от исходного. Если уровень сывороточного креатинина на снижается после уменьшения дозы, иКН следует отменить. АМФК, аналоги микофеноловой кислоты; иКН, ингибиторы кальциневрина.

терапии, продолжение иммуносупрессии обозначается как поддерживающая терапия.

Эволюция методов поддерживающей терапии пролиферативного ВН служит примером того, как исследователи пытались достичь баланса между сохранением функции почек и токсичностью длительной иммуносупрессивной терапии. После того, как выяснилось, что добавление цитостатических препаратов к глюкокортикоидам в процессе инициальной терапии ВН улучшает отдаленную почечную выживаемость, пациентам стали продолжать лечение пероральным и позже – в/в циклофосфамидом в течение месяцев или даже лет [119]. Это привело к значительной нагрузке циклофосфамидом на протяжении жизни и, соответственно, к высокой его токсичности [200, 201]. В исследовании, опубликованном в 2004 году, сравнивали ежеквартальное в/в введение циклофосфамида с пероральным ММФ или азатиоприном для поддерживающей терапии ВН, и результаты исследования показали, что у пациентов, получавших ММФ или азатиоприн не только было меньше побочных эффектов по сравнению с теми, кто получал циклофосфамид, но и улучшились общие и почечные исходы [202]. В результате ежеквартальное введение циклофосфамида для поддерживающей терапии стали использовать гораздо реже. Эти данные, и благоприятные отдаленные результаты применения последовательных режимов иммуносупрессии, опубликованные в других исследованиях [115, 116], возвестили наступление новой эры интенсивной высокодозной

иммуносупрессии в инициальную фазу лечения пролиферативного ВН и длительной менее интенсивной иммуносупрессии для снижения частоты нежелательных явлений, обеспечения постоянного подавления иммунных патогенетических процессов, консолидации ответа на инициальную терапию, поддержания ремиссии, предотвращения обострений и избежания дальнейшего повреждения почек и других вовлечённых органов.

ММФ и азатиоприн подвергались прямому сравнению как препараты для поддерживающей терапии в двух крупных клинических исследованиях (Дополнительная Таблица S24 [12, 202-204]) [16, 99]. В поддерживающей фазе исследования ALMS, включавшего когорту из 227 пациентов различной этнической принадлежности с ВН было показано, что в течение 3 лет наблюдения комбинированная конечная точка неуспеха лечения (смерть, терминальная стадия болезни почек, обострение ВН, устойчивое удвоение СКр или необходимость «терапии отчаяния») наступила у 16% пациентов, получавших ММФ, и у 32% получавших азатиоприн ( $P=0,003$ ) [16]. Обострения ВН возникли у 12,9% больных в группе ММФ и у 23,4% в группе азатиоприна. И напротив, в исследовании Микофенолата мофетил против азатиоприна для поддерживающей терапии волчаночного нефрита/Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy of Lupus Nephritis (MAINTAIN), в котором 105 преимущественно белых пациентов, получавших инициальную терапию низкодозным режимом ци-

клофосфамида были рандомизированы к приему поддерживающей терапии ММФ или азатиоприном в комбинации с глюкокортикоидами, различий между группами не выявлено, а кумулятивная частота почечных обострений через 36 месяцев составила приблизительно 20% в обеих группах [99]. В поддерживающей фазе исследования ALMS в группе азатиоприна была больше нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения (39,6% против 25,2%), а в исследовании MAINTAIN в группе азатиоприна была выше частота цитопении. Поэтому в большей части популяции больных с ВН ММФ (АМФК) являются препаратами выбора для поддерживающей терапии.

В РКИ, сравнивавшей поддерживающую терапию тройной иммуносупрессией, включавшей низкие дозы АМФК, низкие дозы такролимуса и низкие дозы глюкокортикоидов («мультицелевой» режим) с азатиоприном у пациентов, ответивших на 6-месячный «мультицелевой» режим индукции или инициальную терапию в/в циклофосфамидом в НИН-режиме, соответственно, было показано, что в обеих группах обострения предотвращались одинаково эффективно, но частота нежелательных явлений была выше в группе азатиоприна за счет повышения уровня трансаминаз [106]. Однако период наблюдения 18 месяцев был относительно коротким, и распространение этих данных на всех пациентов требует дальнейших исследований. Хотя частота ответа инициальное лечение к концу 6-го месяца в группе «мультицелевой» терапии была значительно выше, кумулятивная частота ответа в течение второго года оказалась одинаковой в обеих группах

лечения, повысившись примерно до 90% по истечении 24 месяцев.

Другие исследователи сообщали об относительно благоприятных результатах различных «мультицелевых» тройных режимов поддерживающей терапии, состоявшей из низких доз глюкокортикоидов и АМФК или азатиоприна плюс белимуаб; низких доз глюкокортикоидов и АМФК плюс воклоспорин; или низких доз глюкокортикоидов и АМФК или азатиоприна плюс циклоспорин или такролимус (Рисунки 8 и 9) [108, 110, 113, 205-207]. Однако оптимальная длительность такого лечения остается не выясненной.

На основании совокупности всех этих данных Рабочая группа пришла к заключению, что преимущества поддерживающей терапии намного перевешивают ее потенциальный вред, и что на основании имеющихся в настоящее время данных АМФК являются предпочтительными препаратами (Практический совет 10.2.3.2.1), тогда как требуется больше данных о том, как длительно можно использовать режимы тройной иммуносупрессии с применением белимуаба или иКН, и как постепенно снижать объем поддерживающей иммуносупрессии.

**Качество доказательств.** В трех РКИ сравнивали азатиоприн и микофенолата мофетил. Получены среднего качества доказательства того, что выбор азатиоприна возможно повышает частоту почечных рецидивов, увеличивает риск удвоения СКР и частоту лейкопении, поскольку имелись серьезные неточности в оценке эффектов; и доказательства низкого и очень низкого качества для других исходов вследствие ограничений исследований и/или очень

Режимы поддерживающей иммуносупрессии	Низкие дозы глюкокортикоидов И:					
	Аналоги микофеноловой кислоты	Азатиоприн	Белимуаб и аналоги микофеноловой кислоты или азатиоприн	иКН и аналоги микофеноловой кислоты	иКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин)	Мизорибин
<b>Комментарии</b>	Предпочтительное лечение, основанное на доказательствах высокого качества Меньше частота обострений, чем при использовании азатиоприна	Низкая стоимость препарата Безопасен при беременности	Эффективность и безопасность белимуаба продемонстрирована в исследовании BLISS-LN (104 недели) и открытом продленном исследовании (28 недель) (Практический совет 10.2.3.2.5)	Эффективность и безопасность воклоспорина продемонстрированы в исследованиях AURORA 1 (52 недели) и AURORA 2 (2 года) Эффективность и безопасность такролимуса продемонстрирована в исследовании 'Multitarget Therapy' у китайских пациентов, у которых такролимус и сниженные дозы АМФК назначались на 24 месяца (Практический совет 10.2.3.2.5)	Такролимус или циклоспорин безопасны при беременности Данных по воклоспорину при беременности недостаточно	Опыт в основном у японских пациентов

**Рисунок 9 | Режимы поддерживающей иммуносупрессии у пациентов с волчаночным нефритом.** AURORA, Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin (исследование почечного ответа на воклоспорин при активном волчаночном нефрите); BLISS-LN, Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis (исследование эффективности и безопасности белимуаба у пациентов с активным волчаночным нефритом); АМФК, аналоги микофеноловой кислоты; иКН, ингибиторы кальциневрина.

серьезной неточности (Дополнительная Таблица S24 [12, 202-204]).

Только в одном РКИ сравнивали длительную (18 месяцев) терапию циклофосфамидом, включающую и инициальное и поддерживающее лечение, с краткосрочным его применением (6 месяцев) для инициальной терапии и последующим поддерживающим лечением различными режимами. Из-за ограничений исследования и серьезной неточности (только одно исследование, очень широкие ДИ, чтобы указывать на значимую пользу или вред), качество доказательств в этом исследовании очень низкое (Дополнительная Таблица S25 [119]).

Точно так же, только в одном РКИ (39 участников) сравнивали азатиоприн с ежеквартальными пульсами циклофосфамида в качестве поддерживающей терапии, и качество доказательств очень низкое из-за ограничений исследования и очень серьезной неточности (только одно исследование, широкие ДИ) (Дополнительная Таблица S16 [202]). Таким образом, сделать определенные выводы не представляется возможным.

В исследовании ALMS сравнивали азатиоприн и ММФ для поддерживающей терапии у пациентов с пролиферативным ВН; было показано, что в группе азатиоприна была повышена частота композитной конечной точки «неуспеха лечения» и нежелательных явлений (например лейкопении) [16]. Несмотря на большой размер выборки и тот факт, что это было РКИ, качество доказательств было снижено до среднего из-за неточности (мало событий) и ограничений исследования (неясное сокрытие распределения).

Данные об использовании иКН или мизорибина, исключительно редко использовавшихся для поддерживающей терапии, в целом низкого качества (Практический совет 10.2.3.2.6 [208-211]), и недостаточно информации по поводу добавления анти-В-клеточных препаратов в поддерживающую фазу лечения [212].

**Ценности и предпочтения.** По мнению Рабочей группы большинство хорошо информированных пациентов, получавших агрессивную иммуносупрессию для контроля ВН, выберут поддерживающую терапию для попытки достичь полной ремиссии, если она еще не достигнута и во всех случаях – для того, чтобы избежать обострений заболевания, которые потребуют повторного применения высокодозной иммуносупрессии.

По мнению Рабочей группы, более высокая по сравнению с азатиоприном эффективность АМФК с достаточно благоприятным профилем переносимости свидетельствует о том, что большинство хорошо информированных пациентов выберут АМФК в качестве терапии первой линии.

Однако пациенты, испытывавшие тяжелые побочные эффекты АМФК, или те, кто придает высокое значение возможности наступления беременности

в будущем, могут выбрать азатиоприн (или иКН), а не АМФК, также как и многие пациенты, для которых АМФК недоступны или слишком дороги.

**Использование ресурсов и затраты.** Резонно предположить, что стоимость отказа от поддерживающей терапии (с риском обострения заболевания после всех затрат на инициальную терапию) будет для отдельных лиц и для общества в целом выше, чем стоимость препаратов, необходимых для поддерживающей терапии. По сравнению с инициальной терапией, затраты медицинских центров на проведение поддерживающей терапии ниже, поскольку препараты назначаются перорально и помимо стоимости лекарств ресурсы в основном используются на лабораторный мониторинг иммуносупрессии и активности волчанки, и на лечение осложнений терапии. И, хотя стоимость АМФК значительно выше, чем стоимость азатиоприна, проведено очень мало исследований экономической эффективности поддерживающей терапии при ВН [213]. Кроме того, некоторые препараты могут быть лишь ограничено доступны в определенных регионах, что может повлиять на выбор метода лечения. Мониторинг уровня лекарств в крови необходим пациентам, получающим иКН, но не тем, кто получает азатиоприн или АМФК, и это тоже влияет на доступность и возможность приобретения лекарств.

**Соображения, касающиеся внедрения.** Помимо доступности и стоимости АМФК, основные соображения, касающиеся применения поддерживающей терапии – это безопасность приема препаратов во время беременности. Планирование беременности не рекомендуется до тех пор, пока ВН и СКВ не будут хорошо контролироваться в течение некоторого времени. В случаях, когда контроль достигнут, имеется возможность перевести пациентку на режим лечения, благоприятный для беременности. Но в любом случае, решение о возможности наступления беременности является сложной задачей, и поддерживающая терапия, с учетом вышеуказанных обстоятельств, часто требует индивидуализированного подхода (Раздел 10.3.2.). АМФК противопоказаны во время беременности и должны быть отменены достаточно задолго до зачатия (если беременность планируемая).

Циклоспорин относится к категории С и по классификации Применения терапевтических средств/Therapeutic Goods Administration (TGA) в Австралии, и по классификации FDA, тогда как такролимус относится к категории С по классификации TGA и не имеет никакой категории по классификации FDA. Данные, полученные в исследованиях на животных, обнаружили потенциальные дозо-зависимые нежелательные явления. Что касается беременности у людей, категория С означает, что риск не исключен, но имеющийся к настоящему времени опыт (в основном у реципиентов трансплантированных органов) в целом благоприятный

как в отношении циклоспорина, так и в отношении тарколимуса – имеется лишь повышенная частота низкого веса при рождении, но не обнаружено мальформаций у плода. Производители воколоспорина в инструкции по применению указывают, что его назначения у беременных женщин следует избегать из-за содержания алкоголя в составе препарата, но недостаточно данных, чтобы сделать вывод о наличии ассоциированного с этим препаратом риска выкидышей, серьезных врожденных пороков развития или неблагоприятных исходов для матери и плода. Данные, полученные в исследованиях у животных, демонстрируют эмбрио/фетоцидные эффекты, но не связанные с лечением мальформации у плода. Кроме того, большинство препаратов циклоспорина также содержат алкоголь. Низкие дозы азатиоприна безопасны при беременности.

Недостаточно данных о безопасности белимумаба при беременности, и в настоящее время его использование у беременных не может быть рекомендовано [214].

### Обоснование

Использование комбинированной поддерживающей иммуносупрессивной терапии при Классе III/IV ВН консолидирует ответ на инициальную иммуносупрессивную терапию и предотвращает обострения заболевания, что поддерживается доказательствами по меньшей мере среднего качества. Более надежны данные в пользу того, что при проведении поддерживающей терапии АМФК обладают преимуществами перед азатиоприном; эти данные получены из клинических исследований, включавших пациентов различной расовой принадлежности и происхождения. Информация, полученная из клинических исследований, в которых белимумаб использовали для инициальной терапии и затем продолжали использовать в течение 2-2,5 лет для поддерживающей терапии, дает основания полагать, что риск рецидивов при такой схеме лечения ниже. Доказательства основаны на *post hoc* анализе и обладают низким качеством.

**Практический совет 10.2.3.2.1:** для пациентов, которые не переносят или не имеют доступа к АМФК или планируют беременность, после завершения инициальной терапии в качестве альтернативы АМФК может использоваться азатиоприн.

Как это уже отмечено в обсуждении Рекомендации 10.2.3.2.1, прямые сравнения комбинации АМФК и азатиоприна с низкими дозами глюкокортикоидов для поддерживающей терапии ВН основаны главным образом на данных исследований ALMS и MAINTAIN [16, 203]. И, хотя результаты MAINTAIN не продемонстрировали статистически значимых различий в отношении промежутка времени до обострения заболевания или отдаленных

клинических исходов у пациентов белой расы, а данные исследования ALMS, проводившегося у большой группы пациентов из различных стран и различного происхождения показали большую эффективность АМФК по сравнению с азатиоприном, в обоих исследованиях применение азатиоприна было ассоциировано с большим числом нежелательных явлений, таких как лейкопения и повышение уровня печеночных ферментов. Однако азатиоприн гораздо дешевле АМФК, и финансовые ограничения могут снижать доступность АМФК во многих странах. В таких ситуациях, а также у пациентов, которые не переносят АМФК из-за побочных эффектов, низкие дозы глюкокортикоидов в комбинации с азатиоприном являются достаточно эффективным режимом поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В наблюдательном исследовании когорты китайских пациентов было показано, что у больных, получавших АМФК в период инициальной терапии, частота обострений заболевания повышалась при общей длительности приема АМФК <2 лет [15, 118], а более длительная поддерживающая терапия АМФК была ассоциирована с редкими обострениями заболевания [215]. В целом, хотя данные об эффективности и безопасности свидетельствуют в пользу АМФК для поддерживающей терапии, азатиоприн является приемлемой альтернативой, особенно в поздней фазе длительного лечения.

**Практический совет 10.2.3.2.2:** в ходе поддерживающей терапии доза глюкокортикоидов должна быть снижена до наивозможно меньшей, за исключением тех случаев, когда глюкокортикоиды требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ; отмена глюкокортикоидов может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение  $\geq 12$  месяцев.

Пролонгированная нагрузка глюкокортикоидами ассоциирована с продолжающимся и значительным накоплением органных повреждений и осложнений [146, 148]. К концу инициальной фазы лечения целью является снижение у большинства пациентов суточной дозы преднизолона (или эквивалента) до  $\leq 7,5$  мг, а при возможности и меньше. Режим снижения дозы и длительность поддерживающей терапии глюкокортикоидами в клинической практике значительно различается, и базируется преимущественно на мнении клиницистов, основанном на соображениях об индивидуальных рисках развития обострений у отдельных пациентов и о соотношении риск-польза той или иной дозы иммуносупрессивных препаратов. В недавно проведенном в Париже открытом контролируемом исследовании Оценка прекращения поддерживающей терапии кортикостероидами при лечении бессимптомной волчанки/Evaluation of the Discontinuation of Maintenance Corticosteroid Treatment in Quiescent

Systemic Lupus (CORTICOLUP) сравнивали продолжение терапии преднизолоном в суточной дозе 5 мг/сутки с прекращением лечения у 124 пациентов различного расового происхождения со стабильной и бессимптомной СКВ (ВН в анамнезе у 34% и 41%, соответственно) [216]. При наблюдении в течение 52 недель было продемонстрировано значительное повышение частоты обострений у пациентов, которым преднизолон был отменен (ОР: 0,2 для тех, кто продолжал прием преднизолона 5 мг/сутки,  $P=0,002$ ); 45 из 63 пациентов в группе отмены преднизолона не возобновили его прием. Можно рассматривать отмену глюкокортикоидов у пациентов со стабильным бессимптомным заболеванием, но это следует делать с осторожностью и под тщательным мониторингом возникновения обострения. Были предприняты попытки поддерживающей терапии без глюкокортикоидов при использовании ритуксимаба, но доказательства в поддержку такого подхода пока ограничены данными лишь одного когортного исследования [198].

**Практический совет 10.2.3.2.3: на ранних этапах поддерживающей терапии доза микофенолата мофетила (ММФ) составляет приблизительно 750-1000 мг два раза в день, для микофеноловой кислоты (МФК) доза составляет приблизительно 540-720 мг два раза в день.**

Предлагаемые дозы основаны преимущественно на данных из исследований ALMS и MAINTAIN [106, 203]. Как упоминалось ранее, Рабочая группа рекомендует продолжение лечения этими дозами до достижения полного ответа, после чего рекомендовано снижение дозы. Из-за фармакогенетических различий у пациентов, получающих одинаковые дозы АМФК, уровень нагрузки МФК значительно варьирует. Может потребоваться снижение дозы АМФК при значительном нарушении функции почек, и пациенты с продвинутой ХБП могут быть более подвержены побочным эффектам МФК. И хотя недостаточно данных чтобы рекомендовать терапевтический лекарственный мониторинг, измерение нагрузки МФК может быть полезным у пациентов с неудовлетворительным ответом на лечение, или при проявлениях лекарственной токсичности. Имеются предварительные данные об ассоциации между низкой нагрузкой МФК и обострениями заболевания, но оптимальный уровень лекарств в различных фазах лечения еще предстоит определить [217].

**Практический совет 10.2.3.2.4: общая длительность инициальной и поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН должна быть  $\geq 36$  месяцев.**

Оптимальная длительность поддерживающей терапии у пациентов с пролиферативным ВН неизвестна. При ранней отмене даже после хорошего

ответа на лечение у пациентов могут возникать рецидивы. Пролонгированная поддерживающая терапия повышает нагрузку иммуносупрессантами, и может не давать таких значительных дальнейших преимуществ, чтобы они перевесили риск токсичности. Рабочая группа рекомендует для пациентов с пролиферативным ВН, достигших полного почечного ответа и не имеющих текущих внепочечных проявлений, общую длительность лечения (инициальная терапия плюс поддерживающая терапия)  $\geq 36$  месяцев; эта рекомендация основана на совокупности следующих доказательств:

- В проведенном во Франции недавнем клиническом исследовании Отмена иммуносупрессии при волчаночном нефрите/Weaning of Immunosuppression in Nephritis of Lupus (WIN-Lupus) 96 пациентов, ответивших на инициальную терапию, с протеинурией менее 0,5 г/сутки, сохранявшейся на этом уровне в течение 2-3 лет, были рандомизированы к прекращению иммуносупрессии за 3 месяца или к продолжению иммуносупрессии. Пациентов наблюдали в течение 24 месяцев. Исследование обладало недостаточной мощностью, но тем не менее показало, что через 2 года в группе отмены терапии было больше тяжелых обострений СКВ и имелась тенденция к большей частоте почечных рецидивов (Дополнительная Таблица S27) [218].
- У китайских пациентов, получавших ММФ в период инициальной терапии, отмена ММФ до достижения продолжительности лечения в 2 года, была ассоциирована с повышенным риском обострений заболевания [15, 118].
- В течение третьего и четвертого года поддерживающей терапии ММФ почечные обострения были ассоциированы с низким 12-часовым остаточным уровнем МФК в крови; пациенты с остаточным уровнем приблизительно 2 мг/л оставались в ремиссии [219].
- Данные поддерживающей фазы исследования ALMS показали относительно высокую частоту неуспеха лечения (16%–32%) и почечных обострений (13%–23%) несмотря на иммуносуперссивную терапию в течение 36 месяцев с поддерживающим лечением низкими дозами глюкокортикоидов и либо ММФ, либо азатиоприном [16].
- В итальянской когорте пациентов иммуносупрессия была прекращена у пациентов, оставшихся в полной ремиссии в течение  $>12$  месяцев, и у 27% развились обострения. Одним из предикторов успешной отмены терапии была большая длительность предшествующей иммуносупрессии (медиана 4 года) [220].
- Несмотря на  $\geq 36$  месяцев иммуносупрессии и  $\geq 12$  месяцев устойчивого полного почечного ответа, у 28%–50% пациентов при повторной биопсии почки выявляются гистологические

признаки сохраняющейся воспалительной активности [221-223]. У пациентов с персистирующей гистологической активностью риск обострения ВН после отмены поддерживающей иммуносупрессии выше, чем у пациентов без резидуальной воспалительной активности [222, 223].

- Пациенты, достигшие частичной ремиссии, должны продолжать получать поддерживающую иммуносупрессию неопределенно долго. Исследования нефробиопсий у таких пациентов показали, что у многих из них гистологическая активность отсутствует, но клинически имеется только частичная ремиссия, поскольку сохраняется резидуальная протеинурия [221-223]. У этих пациентов протеинурия может отражать не активность заболевания, а ХБП, и при отсутствии гистологических признаков продолжающегося почечного воспаления иммуносупрессия может быть прекращена.

Таким образом, несмотря на то, что мы не знаем, какова должна быть оптимальная продолжительность поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН, большей части пациентов потребуется  $\geq 3$  лет лечения. Клинические показатели ответа не в полной мере коррелируют с продолжающимся почечным воспалением. Повторная биопсия почек может рассматриваться для получения информации, необходимой для принятия решения о продолжении или отмене поддерживающей терапии.

**Практический совет 10.2.3.2.5: пациенты, получавшие режим тройной иммуносупрессии, включавший белимуаб или иКН в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии, могут продолжить получать тройную иммуносупрессию в качестве поддерживающей терапии (Рисунок 9).**

В исследовании 3 фазы, изучавшем применение белимуаба при ВН (BLISS-LN), пациенты из группы вмешательства получали низкие дозы глюкокортикоидов и белимуаб плюс либо АМФК, либо азатиоприн в качестве поддерживающей иммуносупрессии. Лечение продолжалось до 100 недель от исходной точки, первичную конечную точку оценивали на 104-й неделе [111]. Затем исследование было продолжено в открытой 28-недельной фазе, в ней приняли участие 257 человек из общего числа 448 пациентов, рандомизированных в исследование BLISS-LN, причем участники, изначально рандомизированные к получению плацебо были переведены на белимуаб [112]. В результате было показано, что эффективность, ассоциированная с лечением белимуабом сохранялась, и никаких опасений в отношении безопасности не возникло; *post hoc* анализ подтвердил, что у пациентов, получавших тройную иммуносупрессию, частота неблагоприятных почечных исходов была ниже, а функция почек – лучше [112, 113].

В исследовании 3 фазы, изучавшем применение воклоспорина при ВН (AURORA 1), лечение продолжалось 52 недели, и первичную конечную точку оценивали на 52-й неделе [141]. Пациенты, завершившие исследование 3 фазы, могли быть включены в 2-летнее продленное слепое исследование с продолжением той же терапии (AURORA 2). В нем приняли участие 116 из 179 пациентов группы воклоспорина и 100 из 178 пациентов контрольной группы [110]. В результате было показано, что при лечении воклоспорином сохранялось устойчивое снижение протеинурии, а функция почек была стабильной и одинаковой в обеих группах, и никаких сомнений в отношении безопасности не возникло.

В исследовании, проведенном среди 368 китайских пациентов, сравнивали тройную иммуносупрессию глюкокортикоидами, фиксированной дозой тарколимуса и низкой дозой ММФ с глюкокортикоидами и последовательным применением циклофосфида и азатиоприна. Пациенты продолжали получать тройную иммуносупрессию в течение 24 месяцев [106]. К концу 24-го месяца в обеих группах была достигнута одинаковая частота развития полной ремиссии, достигавшая 80%, причем у пациентов, получавших тройную иммуносупрессию, частота рецидивов составила 5,47% с более редким прекращением лечения из-за нежелательных явлений (1,7%) по сравнению с контрольной группой (8,9%).

Эти результаты дают основания полагать, что режимы тройной иммуносупрессии, включающие белимуаб или иКН в дополнение к стандартной поддерживающей иммуносупрессии, могут применяться в течение 2-3 лет.

**Практический совет 10.2.3.2.6: В случаях, когда АМФК и азатиоприн не могут быть использованы для поддерживающей терапии, можно рассматривать применение иКН или мизорибина или лефлуномида (Рисунок 9).**

Опыт лечения японских пациентов предполагает, что низкие дозы такролимуса (3 мг/сутки) в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов безопасны и эффективны для проведения длительной поддерживающей терапии [209, 224]. В исследовании, проведенном среди 70 китайских пациентов, достигших ремиссии после инициальной терапии глюкокортикоидами и либо в/в циклофосфатом либо такролимусом, поддерживающую терапию такролимусом (целевой остаточный уровень в крови 4-6 нг/мл [5-7,4 нмоль/л]) сравнивали с азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сутки, в обеих группах пациенты получали также преднизолон 10 мг/сутки. В течение 6 месяцев наблюдения почечные обострения наблюдались у двух пациентов, получавших азатиоприн, но ни у одного из получавших такролимус [225].

В сообщениях о сериях наблюдений добавление такролимуса или циклоспорина к поддерживающей терапии было эффективным для снижения протеинурии у пациентов с неудовлетворительным уменьшением протеинурии после инициальной терапии глюкокортикоидами и ММФ (в особенности у пациентов с Классом V ВН по данным биопсии почек) [208, 210, 226-228]. Однако при рассмотрении возможности добавления иНК для снижения протеинурии требуется осторожность. Желательно иметь гистологические доказательства повреждения подоцитов, поскольку именно в таких случаях вероятен эффект иНК. Кроме того, разумно было бы избегать слишком сильной иммуносупрессии и хронической токсичности иНК, особенно у пациентов с продвинутой ХБП.

Несмотря на то, что большинство исследований выполнено у пациентов азиатского происхождения, резонно рассматривать иНК для поддерживающей терапии у любых пациентов, которые не могут принимать АМФК или азатиоприн. Кроме того, иНК могут быть безопасно использованы во время беременности (Рисунок 9).

Опыт применения мизорибина для поддерживающей терапии ВН ограничен его использованием у японских пациентов [211, 229]. Результаты постмаркетингового надзорного исследования, включавшего 559 пациентов, получавших мизорибин, показали, что почти все получали сопутствующую терапию глюкокортикоидами, и 43,8% получали сопутствующую терапию такролимусом. В целом, 63,3% пациентов достигли полного или частичного ответа, и только у 3,6% наблюдались серьезные нежелательные лекарственные реакции в течение 2 лет терапии мизорибин; авторы пришли к выводу, что мизорибин безопасен и эффективен (Рисунок 9) [230].

Лефлуномид представляет собой неактивную форму лекарства, его метаболит ингибирует биосинтез пириимидина *de novo*. В открытом 36-месячном китайском исследовании 270 пациентов с ВН, ранее ответивших на лечение в/в циклофосфамидом, были рандомизированы к приему лефлуномида в дозе 20 мг/сутки или азатиоприна (целевая доза 100 мг/сутки) и глюкокортикоидов внутрь. Через 36 месяцев не было выявлено никаких различий между группами в частоте почечных обострений (15,7% против 17,8%), а функция почек была одинаково сохранной в обеих группах. Также не было выявлено различий между группами в частоте нежелательных явлений (Дополнительная Таблица S28 [231]). Не было формальных исследований, сравнивающих лефлуномид и АМФК, так что лефлуномид может рассматриваться как альтернатива АМФК исключительно в вышеупомянутых обстоятельствах. Лефлуномид противопоказан при беременности и должен быть оменен как минимум за 2 года до попытки зачать ребенка.

## 10.2.4 Класс V волчаночного нефрита

**Практический совет 10.2.4.1: предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым Классом V ВН представлен на Рисунке 10.**

Класс V ВН составляет 5-10% от всех случаев ВН. Данные о клиническом ведении основаны на очень небольшом числе РКИ с малыми размерами выборки, анализе сводных данных и наблюдательных исследованиях. Подход к ведению Класса V без пролиферативных изменений по данным гистологического исследования базируется на тяжести протеинурии. Данные длительного наблюдения показывают, что у 10-30% пациентов с Классом V ВН отмечается прогрессирование до почечной недостаточности, и риск прогрессирования ХБП ассоциирован с тяжестью протеинурии. В отличие от первичной мембранозной нефропатии, массивная протеинурия при Классе V ВН обычно не дает спонтанной ремиссии. Кроме того, массивная протеинурия и НС повышают риск инфекций и сердечно-сосудистой заболеваемости, и предрасполагают к тромбозам [232-235].

Небольшое РКИ показало, что достижение ремиссии значительно более вероятно при использовании преднизолона в комбинации с циклофосфамидом (60%) или преднизолона с циклоспоринном (84%), чем при монотерапии преднизолоном (27%), и при этом циклофосфамид обеспечивает более длительное поддержание ремиссии (отсутствие рецидивов в течение года), чем иНК (40% рецидивов в течение года после отмены иНК) [149]. Объединенные данные двух исследований показали, что комбинация преднизолона либо с циклофосфамидом либо с ММФ оказалась одинаково эффективной для снижения протеинурии после 6 месяцев лечения [236]. Другие исследования с относительно малым размером выборки продемонстрировали эффективность глюкокортикоидов в комбинации с азатиоприном [27, 219], пероральным циклофосфамидом [237], в/в циклофосфамидом [149, 238], ММФ [26, 27, 168, 238-240], иНК [149, 168, 227, 241-243], и ритуксимабом [198, 244], с частотой ответа 40-60%. Тройная иммуносупрессия с применением глюкокортикоидов, такролимуса и низких доз АМФК приводила к большей частоте полных ремиссий у пациентов с Классом V ВН по сравнению с контрольной группой, получавшей глюкокортикоиды и высокие дозы циклофосфамида с переходом на азатиоприн (33,1% против 7,8%) [19]. Сообщалось об эффективности такролимуса в комбинации с глюкокортикоидами для инициальной терапии у пациентов с Классом V ВН и НС или при его добавлении к лечению у пациентов со смешанным Классом V и Классом III/IV ВН и субоптимальным снижением протеинурии в ответ на инициальную терапию преднизолоном и ММФ [210]. В исследовании воклоспорина 3 фазы (AURORA; см. Практический совет 10.2.3.1.4) 14% пациентов имели «чистый» Класс V ВН [165].



Рисунок 10 | Ведение пациентов с чистым Классом V волчаночного нефрита.

Добавление воклоспоринона к базисной терапии давало лучший эффект в отношении достижения почечного ответа, чем только базисная иммуносупрессивная терапия, и среди 31 пациента с Классом V ВН медиана времени до снижения протеинурии до  $<0,5$  мг/мг (50 мг/ммоль) составила 3,6 месяца у получавших воклоспорин в дополнение к глюкокортикоидам и ММФ по сравнению с 8,3 месяцами в контрольной группе, получавшей плацебо, глюкокортикоиды и ММФ (ОР 1,93,  $P=0,167$ ) [245]. В исследовании BLISS-LN было 16% участников с Классом V ВН (36 пациентов получали белимумаб и 36 пациентов – плацебо). Результаты *post hoc* анализа дают основания полагать, что белимумаб мог быть не так эффективен у пациентов с протеинурией нефротического уровня, как у пациентов с менее тяжелой протеинурией, хотя и у первых он всё же уменьшал частоту неблагоприятных почечных исходов. В целом же повышение частоты ПЭПО и частоты полного ответа (ЧПО) при добавлении белимумаба к стандартной терапии произошло за счет пациентов с пролиферативным гистологическим компонентом, тогда как у пациентов с Классом V ВН не наблюдалось ассоциированных с лечением белимумабом различий (ПЭПО: ОШ: 0,65; 95% ДИ: 0,23-1,86; ЧПО: ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,27-2,62) [113]. Убедительных данных о ведении V Класса ВН, особенно у пациентов с НС, недостаточно. Имеющиеся к настоящему времени данные говорят в большей

степени в пользу комбинации глюкокортикоидов и АМФК, иКН или короткого курса циклофосфамида, чем других вариантов лечения.

Помимо общих мер по снижению протеинурии, таких как применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и жесткий контроль АД, ММФ представляет собой разумный выбор в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с Классом V и протеинурией нефротического уровня. При отсутствии эффекта мы предлагаем в качестве следующей линии терапии циклофосфамид в течение  $\leq 6$  месяцев, чтобы попытаться индуцировать длительную ремиссию, но в случаях, когда предшествующая нагрузка циклофосфамидом уже велика или пациенты не хотят получать этот препарат ввиду ассоциированных с ним токсических эффектов, можно также испробовать длительное применение иКН или ритуксимаба. Решение по поводу применения иммуносупрессивных препаратов или иКН у пациентов с протеинурией не-нефротического уровня (но более 1 г/сутки) должно приниматься индивидуально, с учетом тяжести и прогрессирования протеинурии и рисков и преимуществ лечения. Адекватные меры по предупреждению венозных тромбозов должны рассматриваться у пациентов с персистирующей несмотря на лечение протеинурией (см. Рекомендации KDIGO по ведению гломерулярных болезней, Главу 1/Chapter 1 of the KDIGO Guideline on Glomerular Diseases).

## 10.2.5 Соображения, касающиеся ответа на лечения и рецидивов

### 10.2.5.1 Оценка ответа на лечение при ВН

**Практический совет 10.2.5.1.1: Определения ответа на терапию при ВН, использованные в клинических исследованиях, представлены на Рисунке 11.**

Все критерии ответа, используемые в настоящее время в клинических исследованиях ВН, подразумевают снижение протеинурии и стабилизацию или улучшение функции почек. В некоторых наблюдательных исследованиях показано, что длительное сохранение здоровья почек значительно более вероятно у пациентов, отвечающих на лечение [115, 246-248]. Однако не существует общепринятых критериев требуемой степени улучшения, что существенно затрудняет прямые сравнения результатов различных клинических исследований.

Обычно используются определения, представленные на Рисунке 11, при этом «исходной» функцией почек считается уровень до обострения, но этот уровень может быть неизвестен у пациентов, не имеющих предшествующей медицинской документации. Данные длительного наблюдения в двух крупных Европейских исследованиях указывают, что предиктором благоприятных почечных исходов является достижение уровня протеинурии 0,7-0,8 г/сутки после 12 месяцев лечения; этот вывод поддерживают и другие сообщения [117, 249-251]. В связи с этим, ПЭПО к 104-й неделе лечения был выбран в качестве первичной конечной точки в исследовании BLISS-LN [111].

Еще одна оговорка касается отсутствия консенсуса по поводу момента времени, подходящего для оценки почечного ответа. По логистическим и экономическим причинам в крупных клинических исследованиях ответ часто оценивают через 6-12 месяцев, но улучшение показателей протеинурии и рСКФ со временем продолжается, а частота

достижения улучшений у пациентов значительно варьирует. Кроме того, имеются существенные различия в исходных почечных показателях в дебюте заболевания. Поэтому время до достижения заранее определенных пороговых уровней протеинурии и рСКФ, как в абсолютном выражении, так и по сравнению с исходными, значительно различается между пациентами [12, 14, 15, 150, 227, 252, 253]. Временные рамки для оценки ответа, указанные на Рисунке 11, основаны на времени оценки ответа в клинических исследованиях. Эти временные рамки не означают, что обязательно необходимо ждать, пока минует определенное время, чтобы принять решение о ведении пациента. Напротив, следует постоянно осуществлять оценку пациентов, чтобы убедиться, что имеется устойчивое улучшение или чтобы как можно раньше рассмотреть альтернативные варианты лечения у пациентов, неудовлетворительно отвечающих на текущее лечение.

Вне формального контекста клинических исследований, Рабочая группа предлагает считать, что при признаках улучшения можно допустить, что время до достижения полного ответа составит до 18-24 месяцев (при условии постоянно продолжающегося улучшения). Потенциальный инструмент для прогнозирования почечных исходов был почерпнут из *post hoc* анализа крупного исследования ALMS. Этот анализ предполагает, что предиктором благоприятных почечных исходов является нормализация уровня комплемента и  $\geq 25\%$  снижение протеинурии после 8 недель лечения [254].

СКВ представляет собой системное заболевание, и почки нельзя оценивать в отрыве от других клинических проявлений. Ряд других клинических параметров, которые не были детально оценены в клинических исследованиях, являются значимыми на индивидуальном уровне. К ним относятся системная активность СКВ, например показатели Индекса активности СКВ/SLE Disease Activity Index (SLEDAI), контроль АД, ликвидация отеков, осадок мочи, улучшение показателей гемоглобина

	Определения ответа на терапию ВН
<b>Полный ответ*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии до <math>&lt;0,5</math> г/г (<math>&lt;50</math> мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев</li> </ul>
<b>Первичный эффективный почечный ответ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОБК <math>\leq 0,7</math> г/г (70 мг/ммоль)</li> <li>рСКФ не хуже чем <math>-20\%</math> от исходного уровня или <math>\geq 60</math> мл/мин на <math>1,31</math> м<sup>2</sup></li> <li>Не потребовалось применение терапии отчаяния из-за неэффективности лечения</li> </ul>
<b>Частичный ответ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии как минимум на <math>50\%</math> и до <math>&lt;3,0</math> г/г (300 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче</li> <li>Стабилизация или улучшение функции почек (<math>\pm 10-15\%</math> от исходного уровня)</li> <li>Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>
<b>Отсутствие ответа</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии</li> </ul>

**Рисунок 11 | Определения ответа, обычно используемые в клинических исследованиях волчаночного нефрита.** \* Для детей моложе 18 лет полный ответ определяется как протеинурия  $<0,5$  г/1,73 м<sup>2</sup> в сутки или  $<300$  мг/м<sup>2</sup> в сутки при исследовании пробы суточной мочи. ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

и альбумина крови и серологические показатели, включая антитела к дс-ДНК и уровень комплемента в сыворотке. Если серомаркеры волчанки выходят за пределы нормальных значений, резонно ожидать их улучшения при лечении ВН, хотя многие пациенты остаются анти-дс-ДНК позитивными и/или имеют низкие уровни комплемента, несмотря на разрешение протеинурии. Внепочечная активность волчанки, требующая продолжения или изменения терапии, может сохраняться даже при улучшении со стороны почек. Наконец, в настоящее время ответ оценивается исключительно клинически. Имеются важные данные о том, что несмотря на разрешение протеинурии и улучшение рСКФ, персистирующая почечная активность волчанки может сохраняться [221-223]. Следовательно, повторная биопсия почек может быть полезной для подтверждения почечного ответа, особенно перед принятием принципиальных решений, таких как прекращение иммуносупрессии [10]. Кроме того, холистический подход к ведению СКВ должен включать соображения, касающиеся прогрессирования ХБП и коррекцию сердечно-сосудистых рисков, и минимизацию других отдаленных неблагоприятных исходов.

### 10.2.5.2 Принципы ведения при неудовлетворительном ответе на терапию

**Практический совет 10.2.5.2.1: Алгоритм подхода к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию представлен на Рисунке 12.**

Суждение о том, что ответ на терапию является неудовлетворительным, довольно затруднительно, поскольку не имеется убедительных данных, с которыми можно было бы сравнивать индивидуальную траекторию ответа, и кроме того, требуется соблюсти

баланс необходимостью дать пациенту «достаточно времени» на ответ и вероятностью продолжающейся потери нефронов. Тем не менее, можно ожидать, что со временем наступит улучшение. Таким образом, отсутствие улучшения или ухудшение, несмотря на проводимое в течение 3-4 недель лечение, очевидно являются неудовлетворительными и требуют ранней оценки возможных причин отсутствия ответа и ранних вмешательств, в то же время пациентов, демонстрирующих суб-оптимальный (или ниже ожидаемого) ответ на лечение, можно тщательно наблюдать и оценивать степень улучшения после 3-4 месяцев лечения. Двухмесячные временные рамки оценки улучшения были предложены на основании *post hoc* анализа данных исследования ALMS [254], но ухудшение требует оценки на индивидуальной основе с определением его темпов и тяжести.

Нельзя недооценивать роль отсутствия приверженности к лечению при неудовлетворительном ответе. Распространенность отсутствия приверженности к лечению у пациентов с СКВ может достигать >60% [255-258]. Поэтому в обязательном порядке следует регулярно оценивать приверженность к лечению. При подозрении на отсутствие приверженности или при ее доказанном отсутствии следует рассмотреть перевод пациента с пероральной иммуносупрессии на в/в циклофосфамид.

Качество доказательств по ведению ВН, «рефрактерного» к стандартной инициальной терапии, низкое за счет вариабельности определений ответа на терапию и рефрактерности, несоответствия между гистологическими и клиническими параметрами исходов, остаточного воздействия предшествующего лечения и влияния на параметры исходов (протеинурию и функцию почек) других факторов помимо активности заболевания. Доступные данные

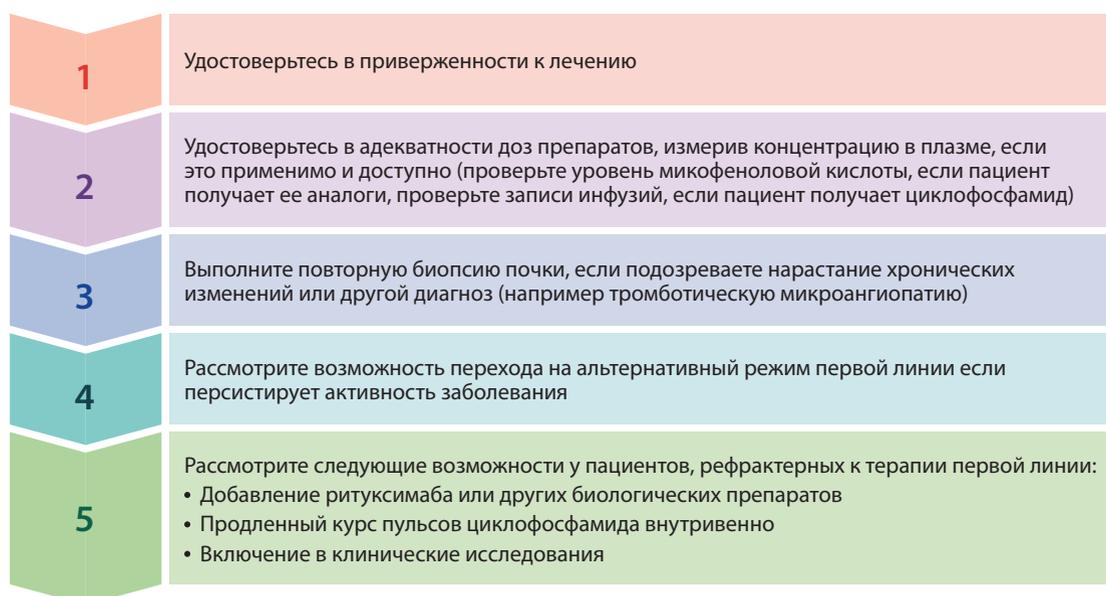


Рисунок 12 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. в/в, внутривенно.

по ведению рефрактерного заболевания получены преимущественно из неконтролируемых наблюдательных когортных исследований с различными критериями включения и малым размером выборки.

Роль перехода с одного режима лечения на другой формально изучена не была. В проведенном в США исследовании сравнивали микофенолат с в/в циклофосфамидом; пациентов, не достигших ответа, который определялся как улучшение на  $\geq 30\%$  после 12 недель лечения, переводили в другое плечо исследования [102]. Еще в одном исследовании сообщалось об эффективности ММФ у пациентов, рефрактерных к циклофосфамиду или с обострением после лечения циклофосфамидом [259]. Однако остаточный эффект предшествующей терапии исключить нельзя. Недвусмысленных доказательств эффективности смены режима терапии не имеется.

Доказательства в поддержку использования ритуксимаба при рефрактерном ВН получены из открытых наблюдательных исследований, в которых сообщалось о частоте ответа на ритуксимаб до 50%–80% [190, 215, 260–271], и из мета-анализа, включавшего 31 исследование с участием в общей сложности 1112 пациентов, и показавшего, что частота полных и частичных ремиссий при добавлении ритуксимаба достигала 46% и 32%, соответственно [272]. Роль других биологических препаратов (таких как обинитузумаб и белимумаб), показавших свою эффективность в недавно проведенных клинических исследованиях, требует дальнейшего изучения.

Точно так же и данные об эффективности иКН в сочетании с глюкокортикоидами и/или с ММФ у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ВН были получены из наблюдательных когортных исследований [206, 208, 273–277]. Проводятся исследования других видов терапии, которые могут стать потенциальными опциями для лечения рефрактерного ВН, например терапия CAR-T клетками [278].

### 10.2.5.3 Лечение обострений ВН

Обострения ВН наблюдаются часто, и являются важным предиктором ухудшения отдаленной почечной выживаемости [279–282]. Сообщалось, что частота обострений достигает 10%–50%, и они могут развиваться в течение всей жизни пациентов [283]. Невозможность достижения полной ремиссии повышает риск последующего обострения [97, 115, 284]. У пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, частота обострений оказалась 39% и 64%, соответственно; время до обострения после полного ответа составляло 36 месяцев, а после частичного ответа – 18 месяцев [97]. Сходным образом в исследовании, проведенном среди китайских пациентов, не достигших полной ремиссии после инициальной терапии, ОР обострения составил 6,2 [115].

**Практический совет 10.2.5.3.1:** для лечения обострения ВН, возникшего после достижения пол-

**ной или частичной ремиссии, следует применять тот же режим инициальной терапии, который позволил достичь первоначального ответа, или же альтернативный режим терапии.**

Не имеется данных, касающихся лечения собственно обострений ВН. Тем не менее, общепринятым является мнение, что нет значительных различий между ведением обострения ВН и активного ВН *de novo*, и что инициальная терапия не отличается от описанной выше. Появились данные недавнего транскриптомного исследования парных серийных биопсий почек, и эти данные показали значительные различия внутрипочечной экспрессии генов воспаления между дебютом заболевания и обострением, однако эти данные пока не пригодны для клинического использования [285]. Во всех клинических исследованиях, изучавших инициальную терапию при ВН, были включены оба типа пациентов. Все эти соображения послужили основой для формирования Практического совета 10.2.5.3.1, но имеются некоторые оговорки, касающиеся выбора подхода:

- У пациентов, в прошлом получавших циклофосфамид, важно подсчитать нагрузку этим препаратом в течение жизни. Оварийная недостаточность была ассоциирована с возрастом (и резервом ооцитов) и кумулятивной дозой, необратимая аменорея развивалась у 50% пациенток >32 лет с кумулятивной дозой 8 г/м<sup>2</sup> [286, 287]. Вероятность развития в будущем злокачественных заболеваний повышается после достижения суммарной нагрузки в 36 г, поэтому если пациент приближается к этому уровню, применения циклофосфамида лучше избегать.
- Если обострение развивается во время беременности, выбор метода лечения будет ограничен. Это обсуждается в Разделе 10.3.2.
- Следует принять во внимание предпочтения пациентов и/или переносимость инициального режима. Кроме того, при выборе метода терапии нужно учитывать приверженность пациентов к лечению.
- Необходимо удостовериться в наличии активности заболевания, поскольку протеинурия может быть вторичной по отношению к ХБП.

Последний пункт сложен, но имеет критически важное значение. Те же самые критерии, которые используются при диагностике ВН *de novo*, используются и при диагностике обострения, но без биопсии почки. То есть считается, что развилось обострение, если протеинурия возрастает до значения, превышающего определенный пороговый уровень, с активным мочевым осадком или ухудшением функции почек, или без них. Без гистологических данных может быть затруднительно понять, являются ли изменения уровня протеинурии следствием активного воспалительного повреждения почек, или отражают прогрессирование хронических повреж-

дений, произошедших во время предшествующих неизлеченных эпизодов активности ВН, поскольку часто наблюдается несоответствие между клиническими и гистологическими находками [10, 11]. Темп и величина изменений протеинурии могут помочь разобраться в ситуации: если повышение происходит быстро, значительные изменения часто отражают активность заболевания. Серомаркеры СКВ (например комплемент и антитела к дс-ДНК) могут указывать на обострение, но они требуют оценки в контексте предыдущих изменений серологических показателей. Изменения от нормального уровня к выходящему за пределы нормы более значимы для диагностики, чем данные серологических исследований, если они все время нормальные или все время вне нормы. С учетом рисков иммуносупрессии, в случаях, когда диагноз обострения остается неясным, важное значение для оценки активности заболевания и хронического повреждения имеет повторная биопсия почек, предоставляющая информацию для принятия решений о лечении [288].

Вместо того, чтобы дожидаться, пока ВН обострится, некоторые исследователи изучали превентивное лечение для предотвращения обострений. В исследовании, проведенном в Нидерландах среди больных с повышением уровня анти-дс-ДНК антител на 25%, сравнивали «раннее лечение» (16 пациентов), с общепринятым лечением (23 пациента) [289]. В группе раннего лечения доза преднизолона была повышена до 30 мг/сутки, со снижением до исходной дозировки в течение 18 недель. При средней длительности наблюдения <2 лет в группе раннего лечения произошло 2 тяжелых обострения (12,5%), в обоих случаях это были обострения ВН, тогда как в группе общепринятого лечения было 20 обострений (87%), 7 из которых были тяжелыми (1 почечное обострение). В перспективном исследовании, проведенном в США, пациенты (41 человек) с повышением анти-дс-ДНК и С3а были рандомизированы к приему преднизолона (30 мг/сутки со снижением дозы в течение >4 недель) или плацебо. В течение короткого периода наблюдения (90 дней) ни один из пациентов, получавших преднизолон, не имел тяжелого обострения, но у 6 пациентов в группе плацебо развились обострения, и три из них были почечными [290]. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании китайских пациентов с ВН показано, что умеренное повышение дозровок иммуносупрессантов было эффективным для предотвращения почечных и внепочечных обострений без усиления ассоциированных с лечением нежелательных явлений [217]. Совокупность этих данных позволяет предположить, что угрозу обострения ВН, по крайней мере у некоторых пациентов, можно предотвратить, но более необходимы крупные РКИ достаточной длительности, чтобы этот подход мог быть одобрен.

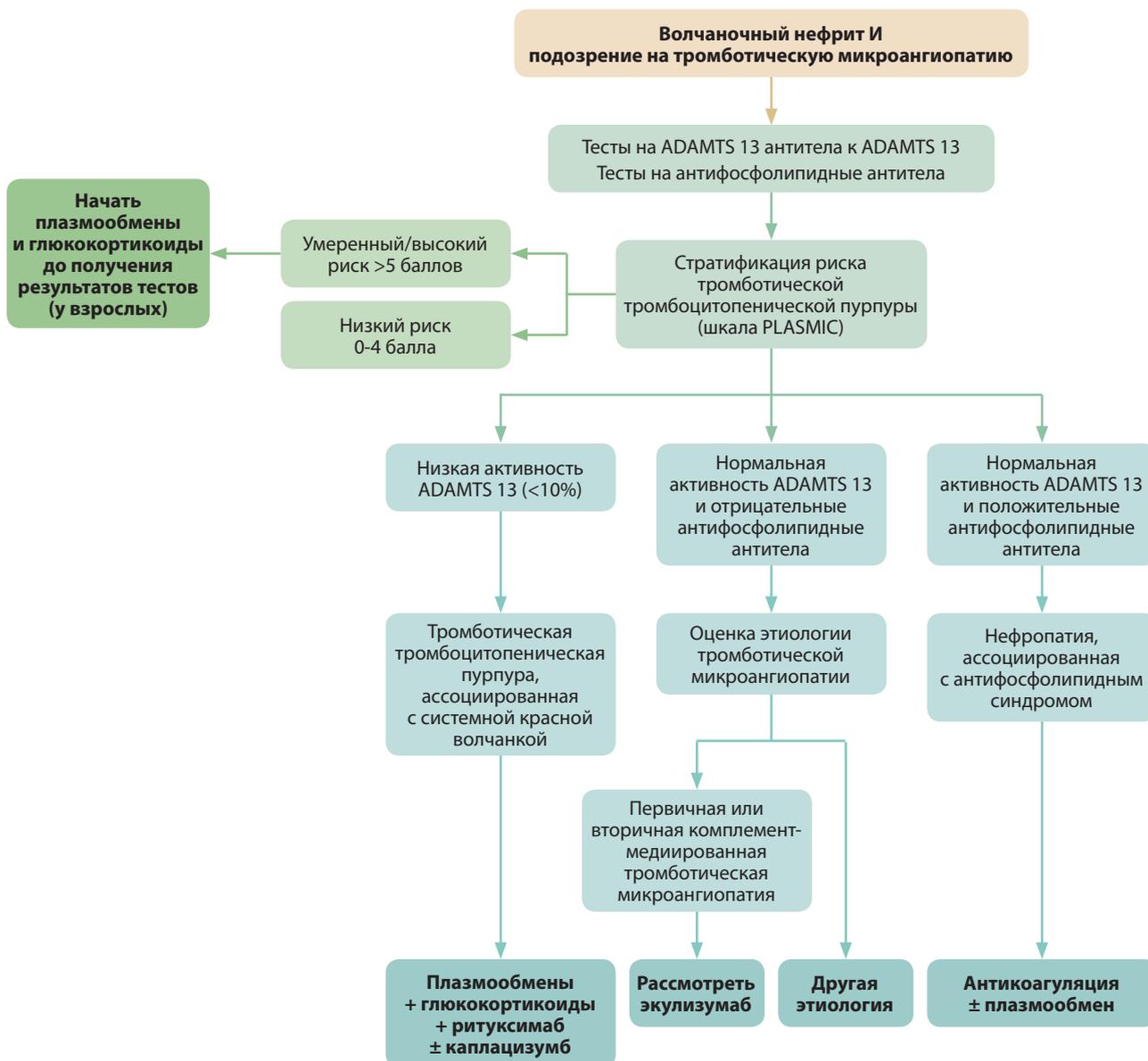
## 10.3 Особые ситуации

### 10.3.1 Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

**Практический совет 10.3.1.1: пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией (ТМА) следует вести в соответствии с этиологией ТМА, как это показано на Рисунке 13 [1].**

ТМА – это гистологическое определение повреждения эндотелия сосудов различной этиологии [291]. Наиболее важные причины ТМА у пациентов с ВН – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), антифосфолипидный синдром (АФС) и комплемент-медирированная ТМА. Однако у пациентов с волчанкой ТМА может развиваться также вследствие Шига-токсин-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома, инфекций, приема лекарственных препаратов и злокачественных новообразований [292, 293]. Ключевыми факторами для благоприятного исхода ТМА при ВН являются своевременная диагностика и безотлагательное лечение. Если доступна консультация эксперта, предпочтительно ведение пациентов с ВН и ТМА совместно с опытным гематологом. Однако необходимые для установки специфического диагноза серологические и генетические исследования, такие как определение активности ADAMTS13 или наличия анти-ADAMTS13 антител в случаях ТТП, исследование антифосфолипидных антител, и исследования комплемента могут быть недоступны, а даже если доступны, то занимают много времени (Рисунок 13). При подозрении на ТТП можно рассматривать использование шкалы PLASMIC (включающей количество тромбоцитов, комбинированные показатели гемолиза, отсутствие активного рака, отсутствие трансплантации стволовых клеток или солидных органов, средний объем эритроцитов, МНО, креатинин) [1], и если согласно этой шкале, риск ТТП промежуточный или высокий, взрослые пациенты должны безотлагательно получать лечение плазмообменами и глюкокортикоидами еще до получения результатов обследования. У детей ТТП встречается редко, а плазмообмены сопряжены с значимыми осложнениями [294], поэтому допустимо отложить плазмообмены на 24–48 часа до получения результатов исследования активности ADAMTS13 и подтверждения того, что данная процедура в самом деле показана [295].

**ТМА вследствие волчаночной ТТП.** Диагноз ТТП в основном устанавливается у пациентов с низкой активностью ADAMTS13 ( $\leq 10\%$ ) [291, 296]. Лечение подтвержденной ТТП при ВН экстраполировано из подходов к приобретенной ТТП и включает плазмообмены [297, 298], высокие дозы глюкокортикоидов [299, 300], ритуксимаб [301–304] и/или каплазумаб (ингибитор фактора фон Виллебранда; Рисунок 13 [305, 306]).



**Рисунок 13 | Ведение пациентов с волчаночным нефритом и тромботической микроангиопатией (ТМА).** Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [1]. ADAMTS13, 13 член семейства дизинтегринов и металлопротеиназ с мотивом тромбоспонидина 1 типа; PLASMIC, Platelet count, combined hemoLysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, mean corpuscular volume (MCV), international normalized ratio (INR), Creatinine (число тромбоцитов, комбинированные показатели гемолиза, отсутствие активного рака, отсутствие трансплантации стволовых клеток или солидных органов, средний объем эритроцитов, международное нормализованное отношение, креатинин).

**ТМА вследствие АФС.** Антифосфолипидные антитела (аФЛ-ат) выявляются примерно у 30% пациентов с СКВ и могут быть ассоциированы с тромбозами макро- и микроциркуляторного венозного и артериального сосудистого русла, тромбоцитопенией, неблагоприятными исходами беременности и неврологическими нарушениями. Поражение почек является хорошо известным осложнением АФС и может проявляться стенозом или тромбозом почечных артерий, тромбозом почечных вен или повреждением микроциркуляторного русла почек, также известного

как АФС-нефропатия [307]. Имеется очень мало данных, касающихся ведения АФС-нефропатии. В ретроспективном исследовании 97 пациентов с почечной ТМА, у 62,9% были положительные результаты тестов на аФЛ-ат, у 38,1% – на волчаночный антикоагулянт и у 13,4% имелся АФС [308]. Частота полного и частичного почечного ответа после 12 месяцев иммуносупрессивного лечения составила 38,1% и 22,6% соответственно. 37 из 61 аФЛ-ат-положительных пациентов получали также антикоагулянтную терапию и именно они продемонстрировали наиболее

высокую частоту полного ответа (59,5% против 30,8%), частота частичного ответа составила 18,9% и 26,9% у пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, соответственно. Таким образом, резонно лечить АФС-нефропатию длительной антикоагуляцией варфарином. Прямые оральные антикоагулянты не рекомендуются, поскольку в контексте АФС они были более эффективны, чем варфарин только для предотвращения тромбозов и тромбоэмболических событий [309, 310].

Катастрофический АФС характеризуется тромбозами, часто развивающимися остро и поражающими многие органы, и ассоциирован с высокой смертностью. Лечение включает тотальную антикоагуляцию и высокие дозы глюкокортикоидов [311]. При катастрофическом АФС часто используются плазмообмены [312], и их применение, по данным ретроспективных исследований, ассоциировано с улучшением выживаемости пациентов [313]. Имеются недавние единичные сообщения о возможной эффективности ритуксимаба при катастрофическом АФС [314, 315]. Было показано, что активация комплемента играет роль в патогенезе тканевого повреждения, индуцированного аФЛ-ат, и имеются все увеличивающиеся доказательства эффективности экулизумаба при лечении катастрофического АФС [316-318].

**Комплемент-медицированная ТМА и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).** Многие случаи почечной ТМА с активностью ADAMTS13 >10% и негативными аФЛ-ат соответствуют комплемент-медицированной ТМА, и таким пациентам в идеале следует проводить исследования комплемента, если это доступно [319, 320]. аГУС представляет собой редкую и тяжелую форму ТМА, вызванную дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента вследствие генетических или приобретенных дефектов регуляторных белков системы комплемента, ведущих к избыточной продукции терминального комплекса комплемента C5b-C9, являющегося триггером повреждения клеток эндотелия и преимущественно повреждающим артериолы и интерлобулярные артерии почек.

Комплемент-медицированная ТМА при ВН С недостаточно хорошо отвечает на плазмообмены или иммуносупрессию глюкокортикоидами и циклофосфамидом, но гораздо лучше поддается лечению ингибитором комплемента экулизумабом, хотя оптимальные дозы и длительность лечения по-прежнему противоречивы [312-323]. Имеющиеся к настоящему времени ограниченные данные указывают на высокую частоту ответа с разрешением ТМА у 68% пациентов с вторичным аГУС [324]. Данные, полученные при исследовании, проведенном среди взрослых пациентов (26 из 31 получали плазмотерапию и 5 пациентов, резистентных к плазмотерапии, получали экулизумаб) продемонстрировали полное восстановление функции почек у 4 из 5 пациентов, получавших экулизумаб [325]. Эффективность эку-

лизумаба показана также у пациентов с волчанкой и гетерозиготной делецией гена CFHR1-CFHR3 фактора комплемента Н с проявлениями ТМА, и обследование 20 пациентов показало частоту восстановления функции почек до 85% у больных с СКВ или АФС после лечения экулизумабом [326]. Недавнее сообщение о 9 пациентах с ТМА, ассоциированной с СКВ и/или АФС, продемонстрировало улучшение функции почек до 25% у половины пациентов после 4 недель терапии экулизумабом, причем 2 из 3 пациентов сошли с диализа [327].

В другом недавнем сообщении, касающемся 11 пациентов с ТМА и ВН, из которых у 6 имелись мутации регуляторных белков системы комплемента, ответ на экулизумаб был получен в 10 случаях [317].

До появления экулизумаба единственным методом лечения аГУС были плазмообмены и инфузии плазмы, с эффективностью менее 50% и очень незначительными преимуществами для пациентов с мутациями мембрано-кофакторных белков [300, 328, 329]. Поскольку получение результатов исследований комплемента требует времени, инициация плазмообменов необходима во время периода ожидания результатов обследования, или если доступ к экулизумабу ограничен. Обоснование и цели инфузий плазмы и плазмообменов включают возмещение отсутствующих или мутированных циркулирующих регуляторов комплемента, таких как фактор Н, и удаление антител, направленных против регуляторных белков комплемента или мутированных факторов, играющих разрешающую роль в аномальной активации комплемента. В отсутствие экулизумаба эффективность плазмообменов и инфузий плазмы переменчива, и длительность лечения зависит от ответа на терапию [330-338]. Данные, полученные у 31 взрослого пациента (26 получавших плазмотерапию и 5 плазмо-резистентных, получавших экулизумаб), продемонстрировали восстановление функции почек примерно в 40% случаев на фоне плазмотерапии [325].

### 10.3.2 Беременность у пациенток с волчаночным нефритом

**Практический совет 10.3.2.1:** пациенткам с активным ВН следует рекомендовать избегать беременности пока сохраняется активность заболевания и пока продолжается лечение потенциально тератогенными препаратами, и еще в течение ≥6 месяцев после того, как активность ВН была подавлена.

**Практический совет 10.3.2.2:** для снижения риска осложнений беременности следует продолжить терапию гидроксихлорохином на период беременности и начать терапию низкими дозами аспирина в сроки гестации менее 16 недель.

**Практический совет 10.3.2.3: безопасным иммуносупрессантами в период беременности считаются только глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, азатиоприн, такролимус и циклоспорин.**

Частота неблагоприятных исходов беременности, таких как преэклампсия, преждевременные роды, потеря плода, у пациенток с активным ВН повышены [334, 335]. Широко используемые для индукционной и поддерживающей терапии ВН препараты, в частности циклосфамид и ММФ, токсичны для плода или тератогенны, соответственно. Поэтому при инициации лечения ВН среди прочего следует обсудить и методы контрацепции. В связи с повышенным риском тромбообразования у пациенток с СКВ и антифосфолипидными антителами, использование эстроген-содержащих средств контроля рождаемости должно быть исключено или сведено к минимуму. Лист оценки факторов риска был предложен некоторыми организациями для стратификации рисков, планирования беременности и консультирования беременных пациенток с волчанкой [336].

Гидроксихлорохин считается безопасным при беременности и может снижать частоту преждевременных родов и внутриутробной задержки развития плода, тогда как отмена гидроксихлорохина была ассоциирована с обострениями ВН, поэтому его прием должен быть продолжен, если у пациентки с ВН наступает беременность [43, 48, 337]. Низкие дозы аспирина ( $\leq 100$  мг/сутки) могут также снижать риск преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода, и лечение аспирином следует начинать сразу после зачатия или как только беременность диагностирована [338, 339]. Частота обострений ВН во время беременности колеблется в пределах 11%–28% и более высока у пациенток с низким уровнем сывороточного комплемента и повышенными титрами анти-дс-ДНК-антител [334]. Активный ВН во время беременности можно лечить глюкокортикоидами в сочетании с азатиоприном, и/или иКН, но в первом триместре использование глюкокортикоидов ассоциировано с повышенным риском гестационного диабета у матери и волчьего неба у плода. Для пациенток на поддерживающей терапии, получающих азатиоприн, лечение может быть продолжено, но, если они получают АМФК, препарат следует отменить или заменить на азатиоприн.

Хотя появляются данные об использовании белимумаба при беременности [214], этот препарат отнесен к категории С и в настоящее время не может быть рекомендован у беременных. В инструкции по применению производители вокалспорина указывают, что следует избегать его назначения беременным женщинам, поскольку в составе препарата имеется алкоголь, но данных, чтобы сделать выводы о том, имеется ли ассоциированный с этим препаратом риск серьезных врожденных пороков развития, выкидышей или неблагоприятных исходов для матери и плода, недостаточно. Данные, полученные в иссле-

дованиях у животных, демонстрируют эмбрио/фетотоксические эффекты, но не связанные с лечением мальформации у плода.

Гидроксихлорохин, такролимус, низкие дозы азатиоприна и преднизолон проникают в грудное молоко в ограниченных количествах и считаются безопасными при грудном вскармливании. АМФК противопоказаны кормящим грудью пациенткам [340].

### 10.3.3 Лечение волчаночного нефрита у детей

**Практический совет 10.3.3.1: лечение детей с ВН следует проводить с использованием тех же режимов иммуносупрессии, которые используются у взрослых, но при составлении плана лечения необходимо принимать во внимание важные для педиатрической популяции аспекты, такие как коррекция дозировок препаратов, проблемы роста и фертильности и психологические факторы.**

Примерно 20% случаев СКВ диагностируется в возрасте младше 18 лет, и генетическая предрасположенность более распространена при дебюте СКВ в детстве [341–343]. Имеются доказательства, указывающие на то, что в педиатрической популяции заболевание протекает более тяжело. У подростков с СКВ и изолированной протеинурией следует исключить ортостатическую и постуральную протеинурию, поскольку они часто наблюдаются в подростковой популяции [344, 345].

Имеются немногочисленные крупные РКИ, позволяющие давать ориентиры при лечении детей с ВН, и во многих современных литературных источниках к педиатрической популяции применяются результаты использования режимов у взрослых. Недостаточно данных, чтобы подтвердить преимущества эффективности какого-либо конкретного режима лечения.

Недавно опубликованы результаты длительного наблюдения 92 пациентов с подтвержденным биопсией почек ВН, манифестировавшим в период с 2001 по 2020 год и развившимся в возрасте моложе 18 лет. Через 5, 10 и 20 лет наблюдения выживаемость без далеко зашедшей ХБП и почечной недостаточности составила 94,2%, 92,7% и 83,2%, соответственно. Индукционная иммуносупрессия включала глюкокортикоиды и АМФК (36%) или циклосфамид (34%), а поддерживающая иммуносупрессия проводилась с использованием АМФК в 55% случаев [346].

При лечении волчанки у детей необходимо обратить внимание на несколько аспектов, в том числе на проблемы приверженности, которые могут склонять к в/в режиму введения препаратов, беспокорство по поводу роста ребенка, что может ограничивать применение глюкокортикоидов, проблемы сохранения фертильности (особенно у подрост-

ков), что может потребовать ограничения нагрузки циклофосфамидом, и психологические аспекты, касающиеся школьного обучения и социальных контактов. Специальные соображения, касающиеся дозирования глюкокортикоидов у детей, приведены в Практическом совете 10.2.3.1.1. Принятие решения по поводу лечения гиперлипидемии должно быть основано на стратификации рисков, и статины можно назначать детям в возрасте 8 лет и старше. Детей с ВН следует вести совместно детским нефрологом и ревматологом с опытом лечения волчанки и экспертами в смежных областях, таких как психология и психиатрия, а также социальными работниками, которые тоже могут помочь в решении ряда проблем.

### 10.3.4 Ведение волчанки у пациентов с почечной недостаточностью

**Практический совет 10.3.4.1: пациенты с ВН, у которых развивается почечная недостаточность, могут получать лечение гемодиализом, перитонеальным диализом или стать реципиентами почечного трансплантата; при этом трансплантация почки является предпочтительной по сравнению с длительным диализом.**

Не имеется данных, позволяющих предпочесть тот или другой метод диализа при почечной недостаточности вследствие ВН. Пациенты с волчанкой, получающие гемодиализ, демонстрируют такую же 3-летнюю выживаемость и смертность от сердечно-сосудистых или инфекционных осложнений, как и пациенты, получающие перитонеальный диализ [347-349]. Поэтому заместительная почечная терапия должна быть индивидуализирована с учетом характеристик пациента и его предпочтений.

Трансплантация почки предпочтительней диализа. Исходы трансплантации почки сходны у пациентов с ВН и почечной недостаточностью вследствие других заболеваний почек [350, 351], и смертность у пациентов с волчанкой после трансплантации почки ниже, чем у тех, кто остался на диализе [352]. Поскольку клинические исходы лучше у пациентов, недолго получавших диализ [353, 354], трансплантация может быть выполнена, как только заболевание станет бессимптомным. Хотя активность волчанки имеет тенденцию снижаться после развития почечной недостаточности, все-таки могут развиваться обострения [355], поэтому требуется периодический мониторинг. Возможен возврат ВН в трансплантате, но риск невелик и рецидивы обычно не ведут к потере трансплантата [356-358]. Важное соображение касается пациентов с антифосфолипидными антителами, у которых может тромбироваться сосудистый доступ или произойти тромбоз трансплантата, поэтому они могут потребовать профилактической антикоагуляции [359-361].

### Рекомендации по проведению исследований

- Идентифицировать и валидировать биомаркеры гистопатологических изменений в почках, которые можно было бы использовать для отслеживания тканевого ответа на лечение в режиме реального времени и помочь в проведении иммуносупрессии.
- Идентифицировать и валидировать биомаркеры грядущего рецидива ВН, которые можно было бы использовать для принятия решения о преэмпивной иммуносупрессии при наличии показаний.
- Классифицировать ВН на основании молекулярного патогенеза и гистологических данных, а не на основании только гистологических данных. Такая классификация в идеале может быть использована совместно с новыми, таргетными методами лечения ВН для выбора наиболее подходящих методов лечения, включая и биологические препараты, направленные против специфических патогенетических механизмов.
- Установить критерии почечного ответа, которые бы отражали разрешение активности заболевания на тканевом уровне, и позволяли прогнозировать отдаленную почечную выживаемость и выживаемость пациентов без потребности в заместительной почечной терапии.
- Установить критерии длительности поддерживающей терапии и безопасной отмены терапии.
- Необходимы РКИ для получения ответов на следующие вопросы:
  - Какова оптимальная терапия для пациентов с тяжелым ВН Класса III/IV (например, у пациентов с тяжелой острой болезнью почек и/или значительно отклоняющимися от нормы уровнями СКр или рСКФ), которые до настоящего времени были исключены из клинических исследований?
  - Что является оптимальной терапией при чистом Классе V ВН?
  - Повышают ли противомаларийные препараты ответ ВН на лечение и/или помогают поддерживать бессимптомное течение заболевания и предотвращать обострения заболевания?
  - Играет ли ингибирование комплемента роль в лечении ВН?
  - Какова оптимальная или приоритетная терапия при ВН у детей?
  - Каков профиль эффективности и безопасности иКН, включая оптимальную нагрузку препаратом для инициальной или поддерживающей терапии ВН? И каковы отдаленные последствия такого лечения?
  - Каковы оптимальные протоколы ограничения использования глюкокортикоидов при ведении ВН?
  - Каково влияние анти-В-клеточной терапии, иницированной в поддерживающую фазу лечения, на частоту обострений заболевания?

*С разделами методы разработки рекомендаций, биографии и раскрытие конфликта интересов, благодарности, и дополнительные материалы можно ознакомиться в оригинальной публикации – Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney Int. 2024;105(1S):S1–S69, на русский язык данные разделы не переведены.*

## Список литературы

- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLAMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164.
- Alarcon GS, McGwin G Jr, Petri M, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus.* 2002;11:95–101.
- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 2002;11:152–160.
- Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum.* 2013;65:753–763.
- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:1–17.
- Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2154–2160.
- Sule S, Fivush B, Neu A, et al. Increased risk of death in pediatric and adult patients with ESRD secondary to lupus. *Pediatr Nephrol.* 2011;26: 93–98.
- Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3248–3254.
- Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2669–2676.
- Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1338–1344.
- Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014;1:e000018.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103–1112.
- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614–619.
- 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;343:1156–1162.
- 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;16:1076–1084.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886–1895.
- 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;46:2121–2131.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1373–1379.
- Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:18–26.
- Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med.* 1964;63:537–550.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93:789–796.
- Markowitz GS, D’Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71:491–495.
- Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–250.
- Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2891.
- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus.* 2013;22:899–907.
- Kasitanon N, Fine DM, Haas M, et al. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:366–370.
- Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO, et al. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2219–2227.
- Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus.* 2008;17:281–288.
- Zavala-Miranda MF, Perez-Arias AA, Marquez-Macedo SE, et al. Characteristics and outcomes of a Hispanic lupus nephritis cohort from Mexico. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:1136–1144.
- Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:238–241.
- Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:77–80.
- Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:577–583.
- Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:29–36.
- Fessler BJ, Alarcon GS, 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;52:1473–1480.
- Pakchotanont R, Gladman DD, Su J, et al. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45:90–94.
- Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;33:649–657.
- Pons-Estel GJ, Alarcon GS, 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;61:830–839.
- Shaharir SS, Ghafor AH, Said MS, et al. A descriptive study of the factors associated with damage in Malaysian patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2014;23:436–442.
- Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, et al. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:661–665.
- Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:2142–2145.
- Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:102–108.

42. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:855–860.
43. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015;24:1384–1391.
44. Liu E, Liu Z, Zhou Y. Feasibility of hydroxychloroquine adjuvant therapy in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res*. 2018;29:980–983.
45. Serre J, Buob D, Boffa JJ. Hydroxychloroquine-induced podocytopathy mimicking Fabry disease. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e228876.
46. Sperati CJ, Rosenberg AZ. Hydroxychloroquine-induced mimic of renal Fabry disease. *Kidney Int*. 2018;94:634.
47. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324:150–154.
48. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20–28.
49. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1577–1585.
50. Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, et al. Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2012;21:1049–1056.
51. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, et al. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:481–485.
52. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017;31:828–845.
53. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001.
54. Fasano S, Messiniti V, Ludici M, et al. Hydroxychloroquine daily dose, hydroxychloroquine blood levels and the risk of flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10:e000841.
55. Cunha C, Alexander S, Ashby D, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1604–1610.
56. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299–308.
57. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:21.
58. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, et al. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:802–806.
59. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66: 608–616.
60. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:511–518.
61. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28:334–346.
62. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: outcome of renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016;100:916–924.
63. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19:265–269.
64. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:497–502.
65. Suyama Y, Okada M, Rokutanda R, et al. Safety and efficacy of upfront graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016;26:557–561.
66. Murdaca G, Orsi A, Spano F, et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:632–643.
67. Canney M, Atiquzzaman M, Cunningham AM, et al. A population-based analysis of the risk of glomerular disease relapse after COVID-19 vaccination. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33:2247–2257.
68. Mageau A, Timsit JF, Perrozzello A, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev*. 2019;18:733–737.
69. Perez-Arias AA, Marquez-Macedo SE, Pena-Vizcarra OR, et al. The influence of repeated flares in response to therapy and prognosis in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:884–893.
70. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353: 2550–2558.
71. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008;14:543–552.
72. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39:253–259.
73. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55:420–426.
74. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:47–54.
75. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Estimation of fracture risk by the FRAX tool in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal validation study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14: 1759720X221074451.
76. Center for Metabolic Bone Diseases. Fracture Risk Assessment Tool. Available at: Accessed May 17, 2023. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>
77. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 1521–1537.
78. Zhang Y, Milojevic D. Protecting bone health in pediatric rheumatic diseases: pharmacological considerations. *Paediatr Drugs*. 2017;19:193–211.
79. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, et al. A review on SLE and malignancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:373–396.
80. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:454–460.
81. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Pineau CA, et al. What investigations are needed to optimally monitor for malignancies in SLE? *Lupus*. 2015;24: 781–787.
82. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1301–1307.
83. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. Human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Epidemiology*. 2014;25:155–156.
84. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, et al. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*. 1977;62:12–30.
85. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11: 585–592.
86. Lewis EJ. Lupus podocytopathy. In: Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, eds. *Lupus Nephritis*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010:199–210.
87. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, et al. Lupus podocytopathy: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26:369–375.
88. Gutierrez S, Petiti JP, De Paul AL, et al. Lupus-related podocytopathy. Could it be a new entity within the spectrum of lupus nephritis? *Nefrologia*. 2012;32:245–246.

89. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15:71–75.
90. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: 175–179.
91. Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufousse C, et al. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1616–1618.
92. Wang SF, Chen YH, Chen DQ, et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27:303–311.
93. Hu WX, Chen YH, Bao H, et al. Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: a retrospective single-center study. *Lupus*. 2015;24:1067–1075.
94. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1955–1959.
95. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978;299:1151–1155.
96. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125: 549–557.
97. 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;135:248–257.
98. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med*. 1971;75:165–171.
99. 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;69:61–64.
100. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235–242.
101. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1467–1472.
102. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219–2228.
103. Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class VpIV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2001–2010.
104. Ye F, Wang S, Wang M, et al. Clinical analysis of multi-target treatment for complex lupus nephritis. *Am J Transl Res*. 2022;14:687–692.
105. Zhang Y, Han H, Chu L. Neuropsychiatric lupus erythematosus: future directions and challenges; a systematic review and survey. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1515.
106. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3671–3678.
107. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95:219–231.
108. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2070–2080.
109. Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Update on the efficacy and safety profile of voclosporin: an integrated analysis of clinical trials in lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;75:1399–1408.
110. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the phase 3 AURORA 2 clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. Published online July 19, 2023. <https://doi.org/10.1002/art.42657>
111. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117–1128.
112. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS-LN study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1620–1630.
113. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101:403–413.
114. Yu X, Chen N, Xue J, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the East Asian population. *Am J Kidney Dis*. 2023;81:294–306.e1.
115. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14:265–272.
116. 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;3:46–53.
117. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1305–1313.
118. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:480–486.
119. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741–745.
120. Sesso R, Monteiro M, Sato E, et al. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus*. 1994;3:107–112.
121. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922.
122. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, et al. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single-center study. *Rheumatol Int*. 2018;38:557–568.
123. Mitwalli AH, Al Wakeel JS, Hurraib S, et al. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:935–940.
124. Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, et al. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:153–161.
125. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:214–221.
126. Mendonca S, Gupta D, Ali S, et al. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in Indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28: 1069–1077.
127. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:504–510.
128. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, et al. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol*. 2018;19: 175.
129. Parikh SV, Pendergraft WF, Tumlin JA, et al. Treatment of active lupus nephritis with voclosporin: 48 week data from the AURA-LV study [abstract no.4]. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:A2.
130. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:121–131.
131. Liu T, Neuner R, Thompson A, et al. Clinical pharmacology considerations for the approval of belimumab for the treatment of adult patients with active lupus nephritis: a regulatory perspective. *Lupus*. 2022;31:424–432.
132. Mohara A, Perez Velasco R, Praditsitthikorn N, et al. A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe

- lupus nephritis patients in Thailand. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:138–144.
133. Tse KC, Tang CS, Lam MF, et al. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2009;36:76–81.
134. Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1096–1101.
135. Mandrik O, Fotheringham J, Ren S, et al. The cost-effectiveness of belimumab and voclosporin for patients with lupus nephritis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:385–394.
136. Bell CF, Huang SP, Cyhaniuk A, et al. The cost of flares among patients with systemic lupus erythematosus with and without lupus nephritis in the United States. *Lupus*. 2022;32:301–309.
137. Meacock R, Dale N, Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:49–61.
138. Sahay M, Saivani Y, Ismail K, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for lupus nephritis. *Indian J Nephrol*. 2018;28:35–40.
139. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:128–140.
140. Mejia-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Cordova-Sanchez BM, et al. Comparison of lupus nephritis induction treatments in a Hispanic population: a single-center cohort analysis. *J Rheumatol*. 2015;42:2082–2091.
141. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215–1226.
142. Dall'Era M, Solomons N, Federico R, et al. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. *Lupus*. 2019;28:591–596.
143. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:375–383.
144. Bandhan IH, Islam MN, Ahmad HI, et al. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2022;25:121–130.
145. Bharati J, Rathi M, Ramachandran R, et al. Comparison of two steroid regimens in induction therapy of proliferative lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Indian J Nephrol*. 2019;29:373–375.
146. Zeher 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;20:1484–1493.
147. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014;13:206–214.
148. Ruiz-Arzuza I, Lozano J, Cabezas-Rodríguez I, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:582–591.
149. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:901–911.
150. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1754–1760.
151. Mok CC, Ho CT, Chan KW, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1003–1013.
152. Yee CS, Crabtree N, Skan J, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:111–113.
153. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3096–3104.
154. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:525–529.
155. Ciancio G, Miller J, Gonwa TA. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 suppl):S191–S200.
156. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al. Pharmacokinetics of concentration-controlled mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis: an observational cohort study. *Ther Drug Monit*. 2014;36:423–432.
157. Kittanamongkolchai W, Rukrung C, Supasiri T, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:727–732.
158. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;78:389–395.
159. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, et al. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3514–3520.
160. van Gelder T, Berden JH, Berger SP. To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:560–564.
161. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:147–153.
162. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, et al. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. *Lupus*. 2018;27:273–282.
163. Yang TH, Wu TH, Chang YL, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2018;89:277–285.
164. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:2675–2684.
165. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, et al. OP0277 AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:172–173.
166. Rovin BH, Parikh SV, Huizinga B, et al. Management of lupus nephritis with voclosporin: an update from a pooled analysis of 534 patients [Abstract PO1917]. *J Am Soc Nephrol*. 2020. Abstract Supplement:P594.
167. van Gelder T, Huizinga RB, Noukens J, et al. Use of therapeutic drug monitoring does not add clinical value for voclosporin in patients with lupus nephritis [Abstract PO1918]. *J Am Soc Nephrol*. 2020:P594.
168. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:30–36.
169. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018;27:647–656.
170. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, et al. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1070–1076.
171. Li L, Du Y, Ji J, et al. Analysis of the safety and efficacy of tacrolimus combined with glucocorticoid in the treatment of lupus nephritis. *Pak J Med Sci*. 2022;38:1285–1291.
172. Zhang X, Liu P, Zhang Z. Analysis of the clinical effects of the combination of mycophenolate mofetil with either tacrolimus or cyclophosphamide. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1820.
173. Zheng Z, Zhang H, Peng X, et al. Effect of tacrolimus vs intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e224492.
174. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:281–291.
175. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with

- systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1125–1134.
176. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1016–1027.
  177. Struemper H, Murtaugh T, Gilbert J, et al. Relative bioavailability of a single dose of belimumab administered subcutaneously by prefilled syringe or autoinjector in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5:208–215.
  178. Yapa SW, Roth D, Gordon D, et al. Comparison of intravenous and subcutaneous exposure supporting dose selection of subcutaneous belimumab systemic lupus erythematosus phase 3 program. *Lupus.* 2016;25:1448–1455.
  179. Dyadyk AI, Bagriy AE, Yarovaya NF, et al. Results of long-term randomized study of immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous glomerulonephritis [abstract]. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:A64.
  180. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/ methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006;70:732–742.
  181. 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;17:638–644.
  182. Zhang M, Qi C, Zha Y, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. *Clin Rheumatol.* 2019;38:859–867.
  183. Clark WF, Lindsay RM, Cattran DC, et al. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: a pilot study. *Can Med Assoc J.* 1981;125:171–174.
  184. Doria A, Piccoli A, Vesco P, et al. Therapy of lupus nephritis. A two-year prospective study. *Ann Med Interne (Paris).* 1994;145:307–311.
  185. Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH, et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 1998;13:163–166.
  186. Clark WF, Williams W, Cattran DC, et al. A controlled trial of chronic plasma exchange therapy in S.L.E. nephritis [abstract]. *Kidney Int.* 1984;25:161.
  187. Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2174–2183.
  188. Jayne D, Appel G, Chan TM, et al. LB0003: a randomized controlled study of laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A164.
  189. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:379–389.
  190. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1263–1272.
  191. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2368–2379.
  192. Rovin BH, Martinez A, Analia A, et al. A phase 2 randomized controlled study of obinutuzumab with mycophenolate and corticosteroids in proliferative lupus nephritis [Abstract FR-OR136]. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:B2.
  193. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3660–3665.
  194. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus—what's hot and what's not. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:332–341.
  195. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:892–898.
  196. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61:482–487.
  197. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18:767–776.
  198. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280–1286.
  199. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:281–295.
  200. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 1998;41:831–837.
  201. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1120–1127.
  202. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004;350:971–980.
  203. Houssiau FA, 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;69:2083–2089.
  204. Kabbalo BG, Ahmed AE, Nur MM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for maintenance treatment of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27:717–725.
  205. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, et al. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus.* 2016;25:399–406.
  206. Choi CB, Won S, Bae SC. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27:1007–1011.
  207. Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:200–207.
  208. Karasawa K, Uchida K, Kodama M, et al. Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center. *Rheumatol Int.* 2018;38:2271–2277.
  209. Yap DY, Ma MK, Mok MM, et al. Long-term data on tacrolimus treatment in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2232–2237.
  210. Yumura W, Suganuma S, Uchida K, et al. Effects of long-term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 2005;64:28–34.
  211. Zavada J, Sinikka Pesickova S, Rysava R, et al. Extended follow-up of the CYCLOFA-LUNE trial comparing two sequential induction and maintenance treatment regimens for proliferative lupus nephritis based either on cyclophosphamide or on cyclosporine A. *Lupus.* 2014;23:69–74.
  212. 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;1:925–932.
  213. Nee R, Rivera I, Little DJ, et al. Cost-utility analysis of mycophenolate mofetil versus azathioprine based regimens for maintenance therapy of proliferative lupus nephritis. *Int J Nephrol.* 2015;2015:917567.
  214. Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, et al. Belimumab use during pregnancy: interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth Defects Res.* 2023;115:188–204.
  215. Yap DYH, Tang C, Ma MKM, et al. Longterm data on disease flares in patients with proliferative lupus nephritis in recent years. *J Rheumatol.* 2017;44:1375–1383.
  216. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:339–346.
  217. Yap DYH, Kwan LPY, Ma MKM, et al. Preemptive immunosuppressive treatment for asymptomatic serological reactivation may reduce renal flares in patients with lupus nephritis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:467–473.

218. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN- Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1420–1427.
219. Yap DYH, Tam CH, Yung S, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;35:810–818.
220. Moroni G, Longhi S, Giglio E, et al. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:575–581.
221. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus*. 2014;23:840–847.
222. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018;94:788–794.
223. Malvar A, Alberton V, Lococo B, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2020;97:156–162.
224. Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice. *Nephron Clin Pract*. 2012;121:c165–c173.
225. Chen W, Liu Q, Chen W, et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus*. 2012;21:944–952.
226. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS, et al. Long-term outcomes—mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3939–3948.
227. Tse KC, Lam MF, Tang SC, et al. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus*. 2007;16:46–51.
228. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:6–12.
229. Sugiyama S. Long-term therapy of mizoribine on lupus nephritis in joint multi-center study. *J Clin Ther Med*. 1996;12:215–219.
230. Takeuchi T, Okada K, Yoshida H, et al. Post-marketing surveillance study of the long-term use of mizoribine for the treatment of lupus nephritis: 2-year results. *Mod Rheumatol*. 2018;28:85–94.
231. Fu Q, Wu C, Dai M, et al. Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1549–1555.
232. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987;83:877–885.
233. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1771–1778.
234. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:212–220.
235. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus*. 2009;18:1091–1095.
236. 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;77:152–160.
237. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus*. 1999;8:545–551.
238. Cramer CH 2nd, Mills M, Valentini RP, et al. Clinical presentation and outcome in a cohort of paediatric patients with membranous lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3495–3500.
239. Borba EF, Guedes LK, Christmann RB, et al. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria. *Rheumatol Int*. 2006;26:1078–1083.
240. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66:2411–2415.
241. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:235–244.
242. Szeto CC, Kwan BC, Lai FM, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1678–1681.
243. Yap DY, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24-month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:352–357.
244. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7429.
245. Saxena A, Caster D, Almaani S, et al. Long-term use of voclosporin in patients with class V lupus nephritis: results from the AURORA 2 Continuation Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9). Available at: Accessed May 17, 2023. <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-use-of-voclosporin-in-patients-with-class-v-lupus-nephritis-results-from-the-aurora-2-continuation-study/>
246. 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;50:3934–3940.
247. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a >1/4 50% reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2313–2318.
248. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:904–914.
249. Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAIN-TAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:526–531.
250. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall’Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000123.
251. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017;4:e000213.
252. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000;57:258–264.
253. Touma Z, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol*. 2014;41:688–697.
254. Dall’Era M, Stone D, Levesque V, et al. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:351–357.
255. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence. *Arthritis Care Res*. 2000;13:406–408.
256. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:329–340.
257. Marengo MF, Waimann CA, de Achaval S, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus*. 2012;21:1158–1165.
258. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, et al. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med*. 1991;91:345–353.
259. Rivera F, Merida E, Illescas ML, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2014;40:105–112.
260. Bang SY, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:565039.

261. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol*. 2016;35:517–522.
262. 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;11:357–364.
263. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213–219.
264. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:449–456.
265. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27:802–811.
266. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19:351–357.
267. Kotagiri P, Martin A, Hughes P, et al. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J*. 2016;46:899–901.
268. Melander C, Sallee M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:579–587.
269. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 2016;26:80–86.
270. Vigna-Perez M, Hernandez-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R83.
271. Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:106–111.
272. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:118–126.
273. Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:62–68.
274. Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, et al. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27:1358–1362.
275. Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013;22:1135–1141.
276. Ogawa H, Kameda H, Amano K, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010;19:162–169.
277. Sheikholslami M, Hajjalilo M, Rasi Hashemi SS, et al. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28:523–529.
278. Mackensen A, Muller F, Mouggiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28:2124–2132.
279. Arriens C, Chen S, Karp DR, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end-stage renal disease and death. *Clin Immunol*. 2017;185:3–9.
280. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2531–2539.
281. Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2002;61:1502–1509.
282. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, et al. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:279–284.
283. Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1371–1376.
284. Hanaoka H, Iida H, Kiyokawa T, et al. Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:86.
285. Mejia-Vilet JM, Parikh SV, Song H, et al. Immune gene expression in kidney biopsies of lupus nephritis patients at diagnosis and at renal flare. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1197–1206.
286. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, et al. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:2129–2135.
287. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13:673–678.
288. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, et al. The kidney biopsy in lupus nephritis: past, present, and future. *Semin Nephrol*. 2015;35:465–477.
289. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1995;345:1595–1599.
290. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3623–3632.
291. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654–666.
292. Ahmed S, Siddiqui RK, Siddiqui AK, et al. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J*. 2002;78:520–525.
293. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:300–317.
294. Johnson S, Stojanovic J, Ariceta G, et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1967–1978.
295. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:15–39.
296. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323–335.
297. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325:393–397.
298. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002;6:320–328.
299. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120:556–573.
300. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325:398–403.
301. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*. 2012;40:104–111.
302. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol*. 2007;136:451–461.
303. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011;118:1746–1753.
304. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv*. 2017;1:1159–1166.
305. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:511–522.

306. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335–346.
307. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
308. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1004–1006.
309. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1011–1021.
310. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365–1371.
311. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:218–227.
312. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31:149–162.
313. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2568–2576.
314. Dioszegi A, Tarr T, Nagy-Vincze M, et al. Microthrombotic renal involvement in an SLE patient with concomitant catastrophic antiphospholipid syndrome: the beneficial effect of rituximab treatment. *Lupus*. 2018;27:1552–1558.
315. Rymarz A, Niemczyk S. The complex treatment including rituximab in the management of catastrophic antiphospholipid syndrome with renal involvement. *BMC Nephrol*. 2018;19:132.
316. Guillot M, Rafat C, Buob D, et al. Eculizumab for catastrophic antiphospholipid syndrome—a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2055–2057.
317. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev*. 2019;18:561–563.
318. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2019;19:281–288.
319. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int*. 2016;89:278–288.
320. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:539–551.
321. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169–2181.
322. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87:1061–1073.
323. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:2261–2277.
324. Caverio T, Rabasco C, Lopez A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:466–474.
325. Cao M, Leite BN, Ferreira T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 2018;48:225–233.
326. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2859–2867.
327. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:74–83.
328. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267–1279.
329. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, et al. Treatment of the childhood haemolytic uremic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1988;2:279–285.
330. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687–696.
331. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, et al. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3:34–45.
332. Reid VL, Mullan A, Erwig LP. Rapid recovery of membrane cofactor protein (MCP; CD46) associated atypical haemolytic uremic syndrome with plasma exchange. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013200980.
333. Sengul Samanci N, Ayer M, Ergen A, et al. An effective treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with plasma exchange and eculizumab: a case report. *Transfus Apher Sci*. 2015;52:314–316.
334. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/de novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:940–946.
335. Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:127.e1–6.
336. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:476–485.
337. Kroese SJ, de Hair MJH, Limper M, et al. Hydroxychloroquine use in lupus patients during pregnancy is associated with longer pregnancy duration in preterm births. *J Immunol Res*. 2017;2017:2810202.
338. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:121–128. e2.
339. Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:567–573.
340. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62:e48–e88.
341. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2007;357:977–986.
342. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1787–1793.
343. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res*. 2017;81:406–414.
344. Chandar J, Gomez-Marin O, del Pozo R, et al. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:43–48.
345. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50:179–182.
346. Chan EY, Yap DY, Wong WT, et al. Long-term outcomes of children and adolescents with biopsy-proven childhood-onset lupus nephritis. *Kidney Int Rep*. 2023;8:141–150.
347. Contreras G, Pagan J, Chokshi R, et al. Comparison of mortality of ESRD patients with lupus by initial dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1949–1956.
348. Levy B, Couchoud C, Rougier JP, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus on chronic dialysis: an observational study of incident patients of the French National Registry 2002–2012. *Lupus*. 2015;24:1111–1121.
349. Mejia-Vilet JM, Tejada-Maldonado J, Correa-Rotter R. Comment on "Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by the Mexican College of Rheumatology". *Reumatol Clin*. 2018;16:433–434.

350. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, et al. Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:632–644.
351. Park ES, Ahn SS, Jung SM, et al. Renal outcome after kidney transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2018;27:461–467.
352. Jorge A, Wallace ZS, Lu N, et al. Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2019;170:240–247.
353. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:167–175.
354. Plantinga LC, Patzer RE, Drenkard C, et al. Association of time to kidney transplantation with graft failure among U.S. patients with end-stage renal disease due to lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:571–581.
355. Cheigh JS, Kim H, Stenzel KH, et al. Systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease: long-term follow-up on the prognosis of patients and the evolution of lupus activity. *Am J Kidney Dis.* 1990;16:189–195.
356. Contreras G, Mattiazzzi A, Guerra G, et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1200–1207.
357. Pham PT, Pham PC. Graft loss due to recurrent lupus nephritis in living-related kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2296–2299.
358. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1214–1221.
359. Bataille S, Burtey S, Decourt A, et al. [Antiphospholipids antibodies and hemodialysis: a frequent association linked to arteriovenous fistula thrombosis]. *Nephrol Ther.* 2015;11:27–33 [in French].
360. Morales JM, Serrano M, Martinez-Flores JA, et al. Antiphospholipid syndrome and renal allograft thrombosis. *Transplantation.* 2019;103:481–486.
361. Wagenknecht DR, Fastenau DR, Torry RJ, et al. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl Int.* 2000;(suppl 1):S78–S81.
362. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1–S276.
363. Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington, DC: National Academies Press; 2011.
364. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1308–1311.
365. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Chichester, UK: Wiley; 2019.
366. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380–382.
367. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
368. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–560.
369. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–1293.
370. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140–150.