



Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

ISSN 1680-4422

Приложение
Т. 26 № 2 • 2024

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Приложение
к Т.26 №2 · 2024

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

- 3 Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению волчаночного нефрита
Перевод на русский язык Е.В. Захаровой
- 70 Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению волчаночного нефрита
Е.В. Захарова, Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, И.Н. Бобкова, В.А. Добронравов, А.В. Карунная

- 3 KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of lupus nephritis
Translated into Russian by E.V. Zakharova
- 70 Clinical recommendations on diagnostics and treatment of lupus nephritis (draft project)
E.V. Zakharova, N.L. Kozlovskaya, Y.V. Korotchaeva, I.N. Bobkova, V.A. Dobronravov, A.V. Karunnaya

Дорогие коллеги,

В этом приложении к № 2 мы предлагаем вашему вниманию рекомендации по волчаночному нефриту. Рекомендации KDIGO 2024 представляют собой обновление главы рекомендаций по ведению гломерулярных болезней 2021, посвящённой волчаночному нефриту. Перевод этих рекомендаций на русский язык, как и все предыдущие переводы рекомендаций KDIGO, инициирован РДО и одобрен KDIGO.

Публикуемый совместно с рекомендациями KDIGO проект инициативных клинических рекомендаций по волчаночному нефриту представляет собой переработанный в 2024 году в соответствии с полученными замечаниям проект 2021 года и в настоящее время находится на рассмотрении Минздрава.

Мы надеемся, что знакомство с этими материалами может быть полезно вам в работе уже сейчас, хотя ни те, ни другие рекомендации не имеют официальной силы.

*С наилучшими пожеланиями,
редакция журнала Нефрология и Диализ*

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
Уровень 1 "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
Уровень 2 "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	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта
D	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 ²) 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 АЛЬБУМИНУРИИ 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.

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 мониторингу 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 Мейя-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)

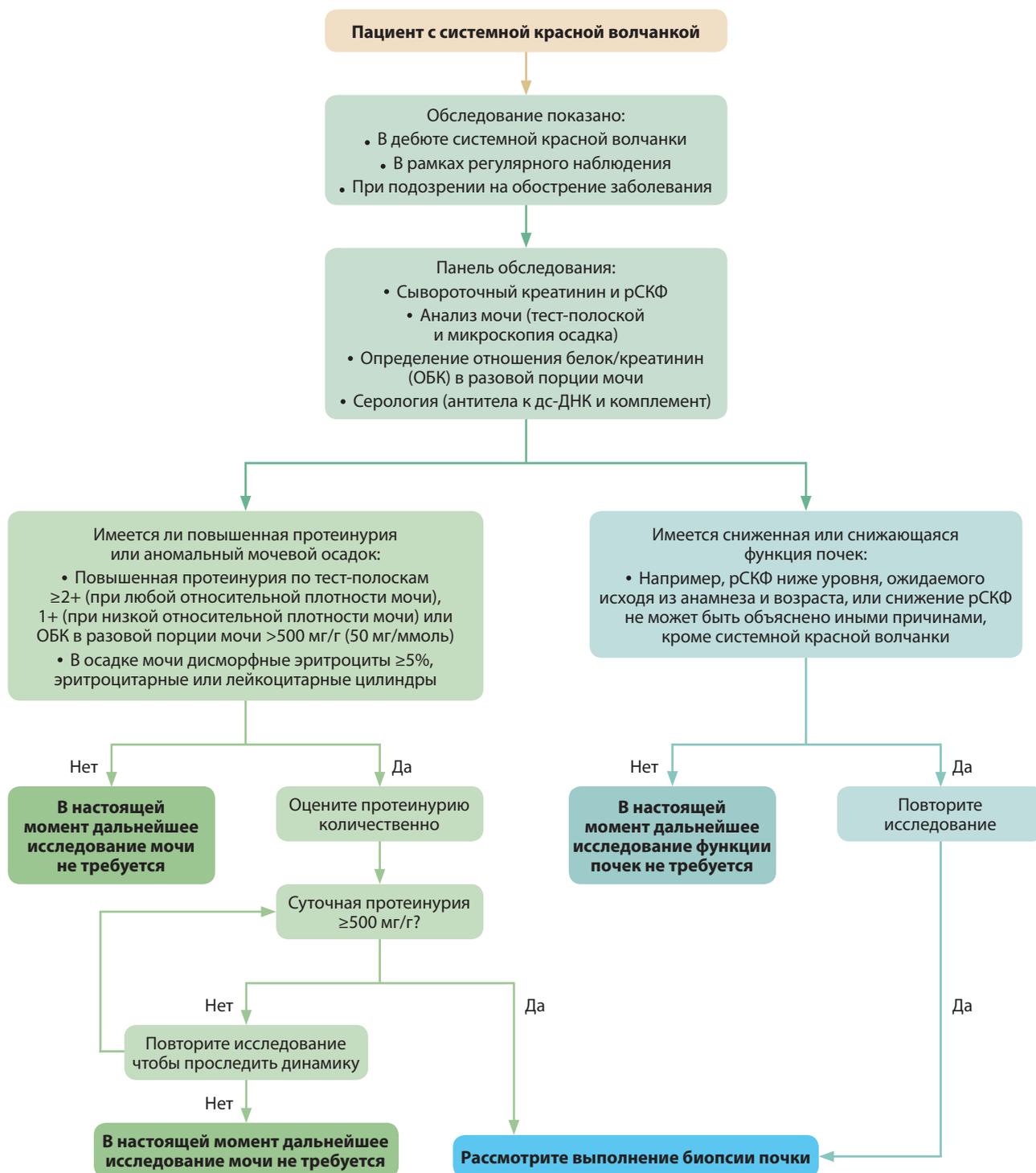


Рисунок 1 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. дс-ДНК, двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

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

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

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 м² в сутки или <300 мг/м² 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.

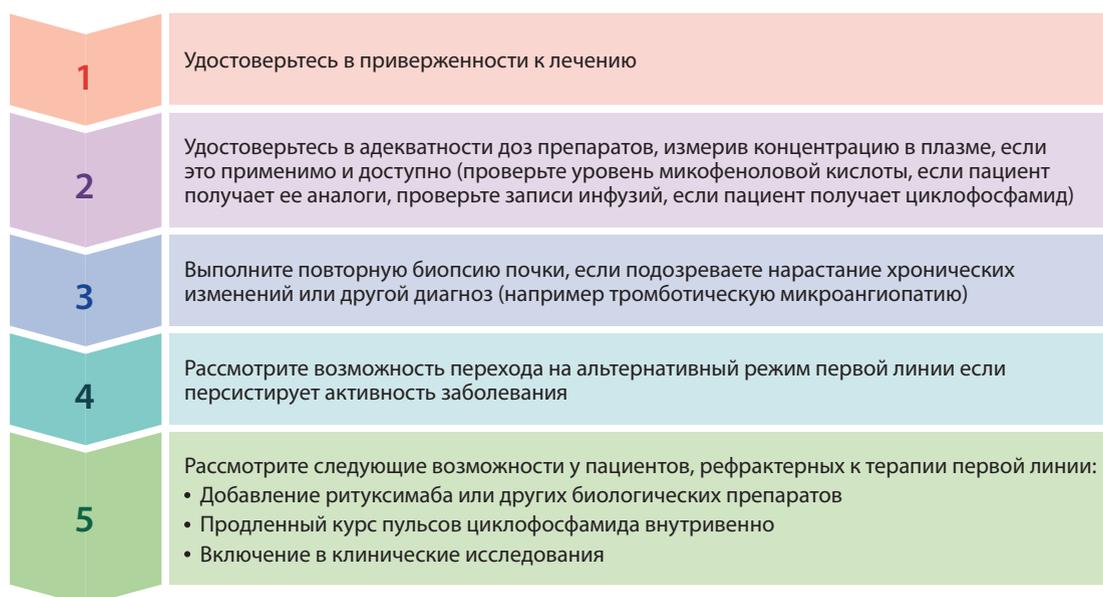


Рисунок 12 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. в/в, внутривенно.

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].

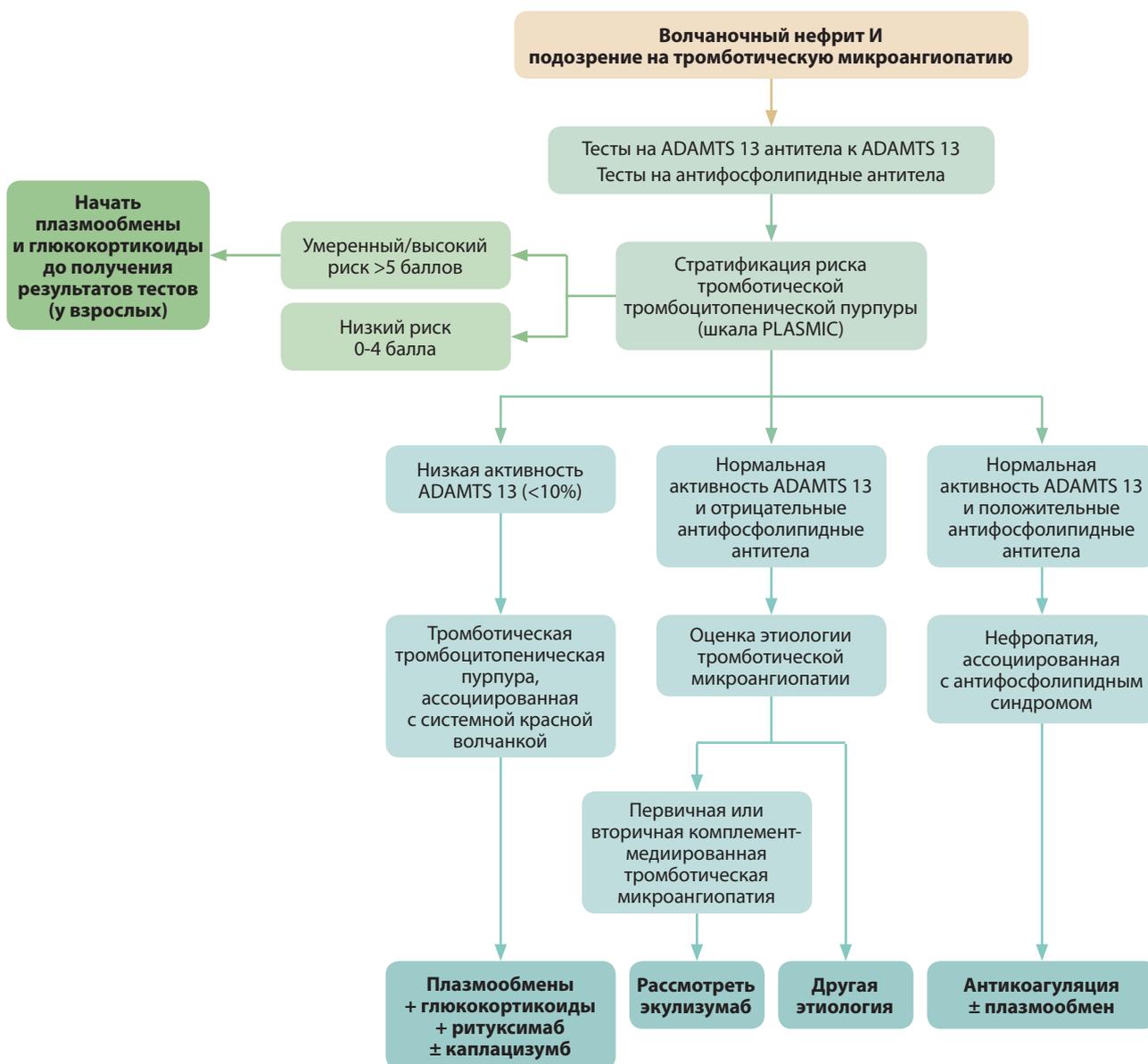


Рисунок 13 | Ведение пациентов с волчаночным нефритом и тромботической микроангиопатией (ТМА). Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [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 ≥ 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.

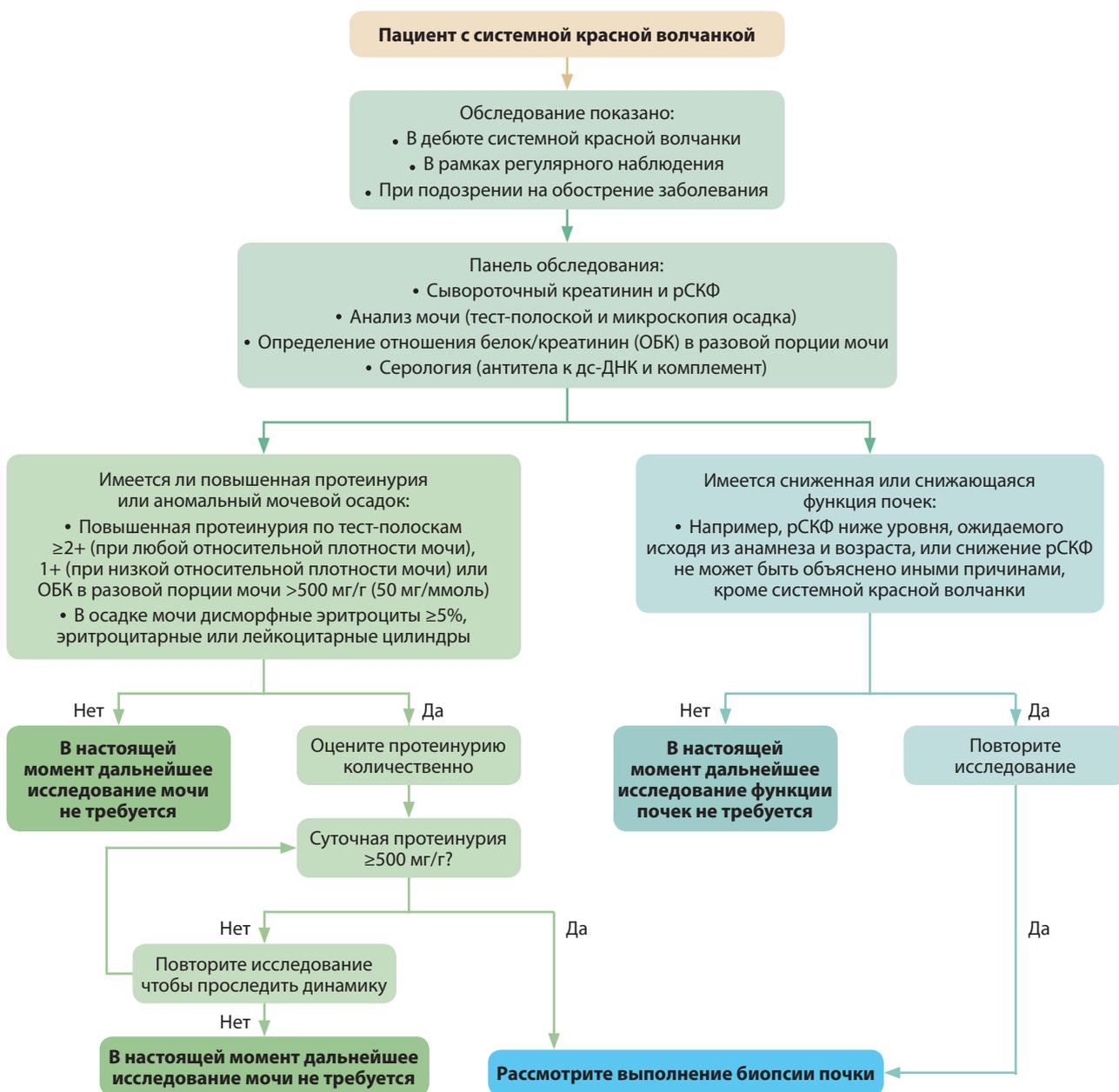


Рисунок 1 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. дс-ДНК, двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; ОБК, отношение белок/креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

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		
	Всего 0-24		
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
	Всего 0-12		
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 м²; 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 м², 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
Сердечно-сосудистый риск	<ul style="list-style-type: none"> • Модификация образа жизни – отказ от курения, оптимизация веса тела, физические упражнения • Коррекция дислипидемии • Низкие дозы аспирина в период беременности • Контроль артериального давления
Протеинурия и прогрессирование ХБП (см. Главу 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение высокого потребления натрия • Оптимизация контроля артериального давления • Нефропротективные препараты, например блокаторы РААС, ингибиторы НГЛТ2 и т.д. у стабильных пациентов без ОПП • Избегать нефротоксичных воздействий • Предотвратить ОПП
Риск инфекций	<ul style="list-style-type: none"> • Изучение анамнеза – herpes zoster, туберкулез • Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ, вакцинация против ВГВ • Профилактика <i>Pneumocystis jirovecii</i> (проблемы побочных эффектов лекарственных препаратов освещены ниже) • Вакцинация против гриппа и пневмококка • Решение по поводу применения рекомбинантной вакцины против zoster – принимается индивидуально • Решения по поводу вакцинации против других инфекций – принимаются индивидуально, если в период лечения это диктуется требованиями общественного здравоохранения
Повреждения костей	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование минеральной плотности костей и оценка риска переломов • Добавки кальция и витамина D • Бифосфонаты, если это необходимо
Воздействие ультрафиолетового излучения	<ul style="list-style-type: none"> • Солнцезащитные кремы с широким спектром • Ограничение воздействия ультрафиолетового излучения
Преждевременное угасание функции яичников	<ul style="list-style-type: none"> • Агонисты гонадотропного гормона (например леупролид) • Консервация спермы/яйцеклеток
Незапланированная беременность	<ul style="list-style-type: none"> • Индивидуальная оценка и консультирование по вопросам выбора метода контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)
Рак	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка индивидуальных факторов риска злокачественных новообразований • Онко-скрининг в соответствии с возрастом • Ограничение использования циклофосфида до <36 грамм за весь период жизни

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 на 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/влагалища, 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 расплывания 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] ≤ 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) ≤ 3 мг/дл (265 мкмоль/л), то есть с рСКФ примерно 25 мл/мин на 1,73 м². 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-

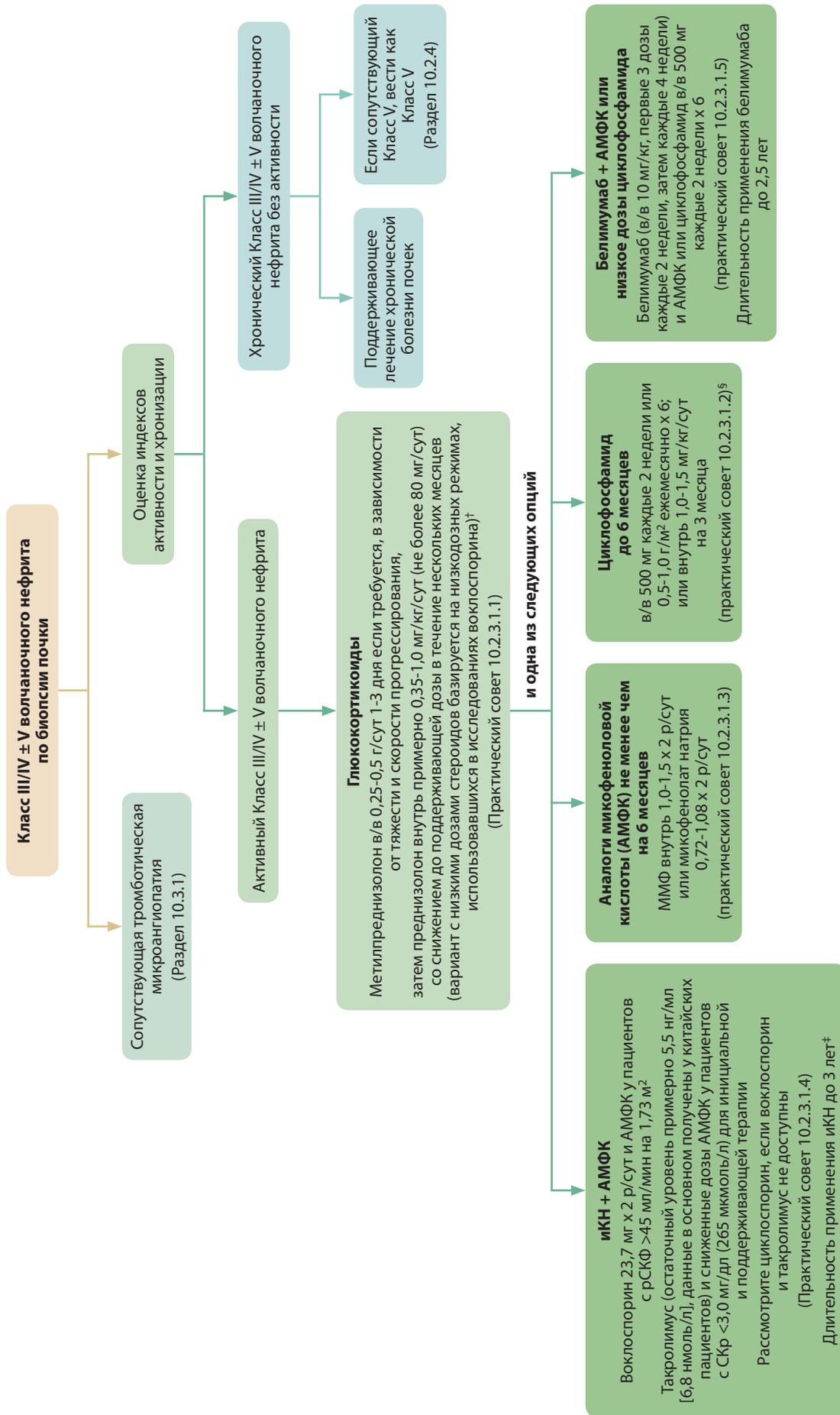


Рисунок 5 | Рекомендательный подход к инициальной терапии активного Класса III/IV волчаночного нефрита. Необходимо осторожность при использовании ингибиторов кальциневрина (иКН) у пациентов с значительно сниженной функцией почек ввиду их повышенной подверженности к тяжелым последствиям нефротоксичности иКН. Уровни расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и сывороточного креатинина (СКр) указаны на рисунке в качестве критериев отбора пациентов, участвовавших в ретроспективных клинических исследованиях. [†]См. Рисунок 7, где представлены режимы применения глюкокортикоидов. ^{††}См. Рисунок 9, где указана длительность применения иКН и белимумаба в клинических исследованиях. [§] 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
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 г/м ² 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
Комментарии	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 м² [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. Большее 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 ≤ 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, пролучающих 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 ≤ 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 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
Пульсы метилпреднизолона внутривенно	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
Преднизон или эквивалент внутрь			
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 меньшие, 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 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/м² 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 циклоспориана, 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 воклоспориана 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 ≥ 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 ≤ 45 мл/мин на 1,73 м², 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 м², 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 испробовано, 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 небологические 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

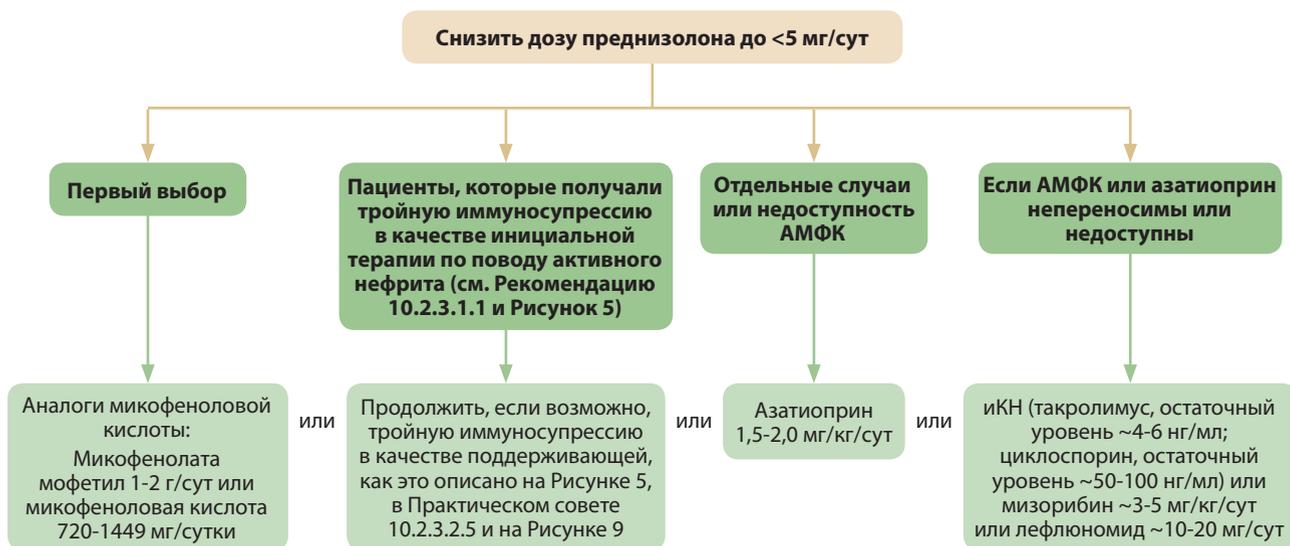


Рисунок 8 | Рекомендуемые варианты поддерживающей терапии для Класса III и Класса IV волчаночного нефрита. Целевые диапазоны для ингибиторов кальциневрина (иКН) основаны на трансплантологической литературе. Рабочая группа KDIGO признает, что целевые диапазоны для гломерулярных болезней не известны. Большинство 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
Комментарии	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 тарколимуза – 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 мальформаций 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 ≥ 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 ≥ 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) ≥ 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 ≥ 36 месяцев иммуносупрессии и ≥ 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 ≥ 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 ≤ 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
Полный ответ*	<ul style="list-style-type: none"> Снижение протеинурии до $<0,5$ г/г (<50 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче Стабилизация или улучшение функции почек (± 10-15% от исходного уровня) Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев
Первичный эффективный почечный ответ	<ul style="list-style-type: none"> ОБК $\leq 0,7$ г/г (70 мг/ммоль) рСКФ не хуже чем -20% от исходного уровня или ≥ 60 мл/мин на $1,31$ м² Не потребовалось применение терапии отчаяния из-за неэффективности лечения
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none"> Снижение протеинурии как минимум на 50% и до $<3,0$ г/г (300 мг/ммоль) при измерении ОБК в суточной моче Стабилизация или улучшение функции почек (± 10-15% от исходного уровня) Достигнут в течение 6-12 месяцев от начала терапии
Отсутствие ответа	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии

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 м² в сутки или <300 мг/м² 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

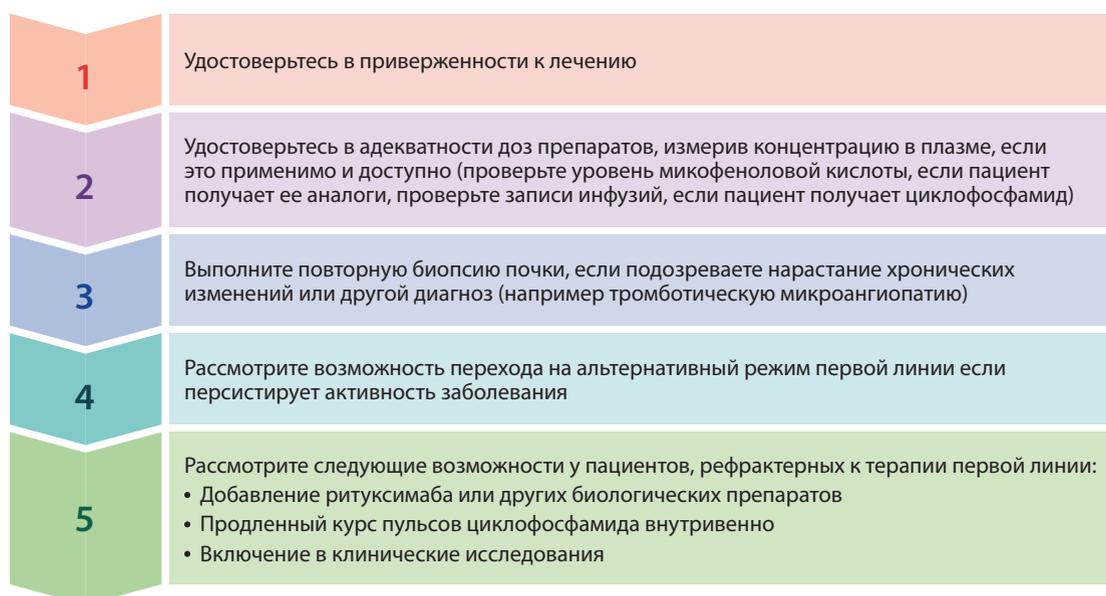


Рисунок 12 | Диагностика поражения почек при системной красной волчанке. в/в, внутривенно.

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. Оварияльная недостаточность была ассоциирована с возрастом (и резервом ооцитов) и кумулятивной дозой, необратимая аменорея развивалась у 50% пациенток >32 лет с кумулятивной дозой 8 г/м² [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]).

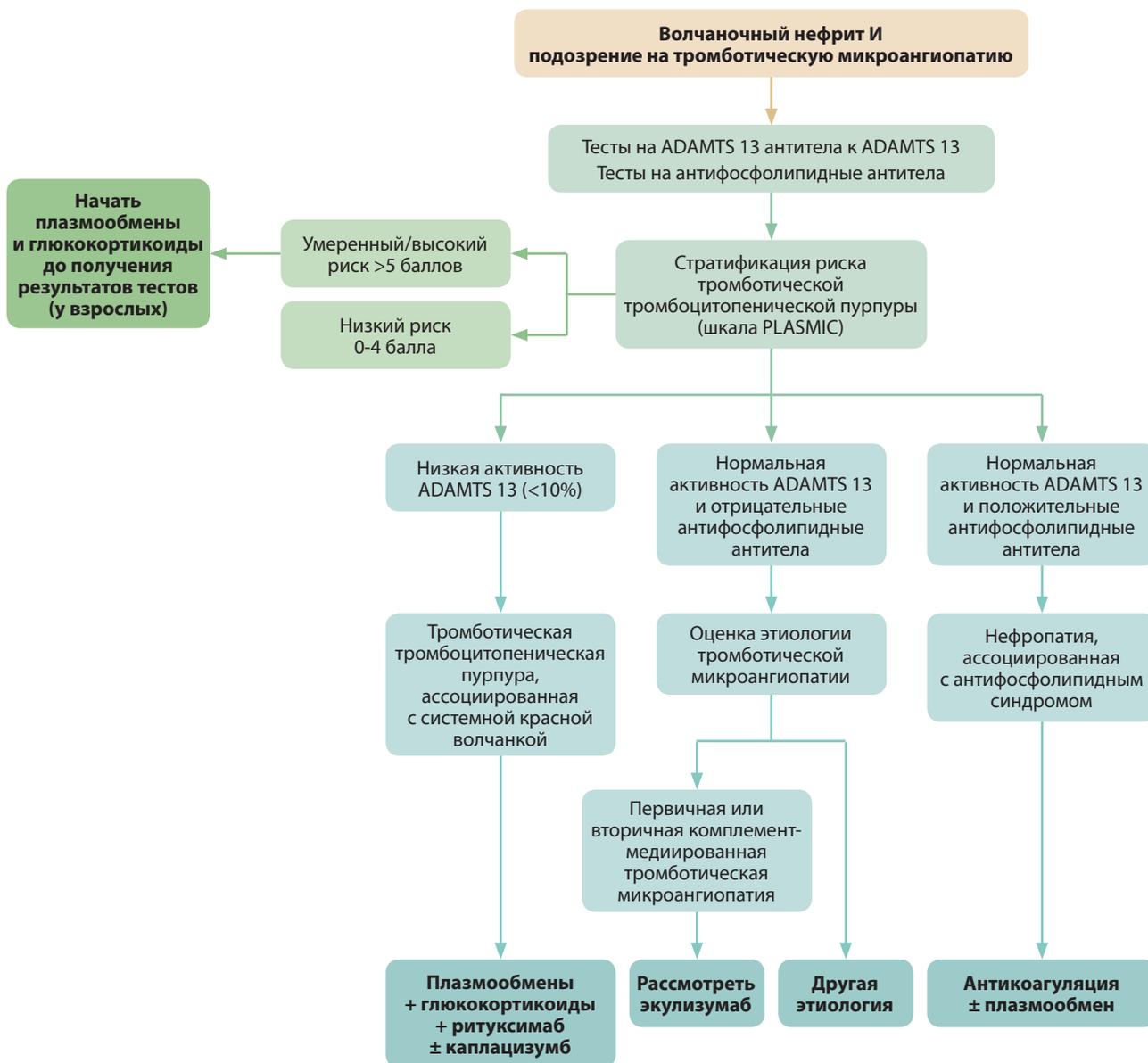


Рисунок 13 | Ведение пациентов с волчаночным нефритом и тромботической микроангиопатией (ТМА). Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164 [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-позитивных 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 тромбозомболических 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 переменна, 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 (≤ 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, Atiqzaman 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. Sheikholeslami 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.

Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению волчаночного нефрита

**Е.В. Захарова^{1,2,3}, Н.Л. Козловская^{4,5}, Ю.В. Коротчаева^{4,6}, И.Н. Бобкова⁶,
В.А. Добронравов⁷, А.В. Карунная⁷**

¹ ГБУЗ ММНКЦ «Боткинская больница» ДЗМ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ, 129327, Москва, ул. Ленская, 15, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. и соавт. Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению волчаночного нефрита. Нефрология и диализ. Приложение. 2024. 26(2):70-113. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2suppl-70-113

Clinical recommendations on diagnostics and treatment of lupus nephritis (draft project)

**E.V. Zakharova^{1,2,3}, N.L. Kozlovskaya^{4,5}, Y.V. Korotchaeva^{4,6}, I.N. Bobkova⁶,
V.A. Dobronravov⁷, A.V. Karunnaya⁷**

¹ Moscow Scientific Clinical Center “Botkin Hospital”, 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, bld 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya str., 127006, Moscow, Russian Federation

⁴ A.K. Eramishantsev City Hospital, 15, Lenskaya str., 129327, Moscow, Russian Federation

⁵ RUDN University, 6, Mikluho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russian Federation

⁶ Sechenov University, 8, bld 2, Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russian Federation

⁷ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V. et al. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of lupus nephritis (draft project). Nephrology and Dialysis. Suppl. 2024. 26(2):70-113. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2suppl-70-113

Адрес для переписки: Захарова Елена Викторовна
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Zakharova Elena Viktorovna
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Содержание

Список сокращений	72
Термины и определения	72
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	73
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	73
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	73
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	74
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	74
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	74
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	75
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	76
2.1 Жалобы и анамнез	76
2.2 Физикальное обследование	77
2.3 Лабораторные диагностические исследования	77
2.4 Инструментальные диагностические исследования	79
2.5 Иные диагностические исследования	79
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	80
3.1 Общие принципы иммуносупрессивного лечения ВН	80
3.2 Тактика иммуносупрессивного лечения ВН в зависимости от морфологического класса изменений	81
3.3 Лечение рецидивов ВН	84
3.4 Лечение пациентов с ВН и неудовлетворительным ответом на инициальную терапию	85
3.5 Сопутствующее лечение	86
3.6 Профилактика инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВН	86
3.7 Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВН	86
3.8 Профилактика прочих осложнений лечения ВН	87
3.9 Заместительная почечная терапия у пациентов с ВН и ХБП 5 стадии	87
3.10 Лечение пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией	88
3.11 Лечение пациенток с ВН в период беременности	88
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	90
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	90
6. Организация оказания медицинской помощи	90
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	91
Критерии оценки качества медицинской помощи	92
Список литературы	93
Приложение А1. Состав объединенной рабочей группы Ассоциации нефрологов, Научного общества нефрологов России и Российского диализного общества по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	102
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	103
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	104
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	108
Приложение В. Информация для пациента	109
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	111

Список сокращений

АД	– артериальное давление	КНИ	– ингибиторы кальциневрина
АГ	– артериальная гипертензия	ЛС	– лекарственные средства
аГУС	– атипичный гемолитико-уремический синдром	ММФ	– микофенолата мофетил
АЗА	– азатиоприн	МНО	– международное нормализованное отношение
АСК	– ацетилсалициловая кислота	МП	– метилпреднизолон
АТ	– антитела	МФК	– микофеноловая кислота
аФЛ	– антитела к фосфолипидам	НС	– нефротический синдром
АФС	– антифосфолипидный синдром	ОПП	– острое повреждение почек
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент	ПЗ	– преднизолон
АРА	– антагонисты рецепторов ангиотензина II	ПТ	– последующая/поддерживающая терапия
БЛМ	– белимумаб	РТМ	– ритуксимаб
ВН	– волчаночный нефрит	рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГК	– глюкокортикоиды	СБ/К	– соотношение белок/креатинин мочи
ГКХ	– гидроксихлорохин	СКВ	– системная красная волчанка
ГН	– гломерулонефрит	СМ	– световая микроскопия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота	ТКА	– такролимус
ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ТМА	– тромботическая микроангиопатия
ИК	– иммунные комплексы	ТТП	– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ИКГН	– иммунокомплексный гломерулонефрит	ХБП	– хроническая болезнь почек
ИД	– иммунодепрессанты	ЦсА	– циклоспорин
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия	ЦНС	– центральная нервная система
ИТ	– инициальная/индукционная терапия	ЦФ	– циклофосфамид
ИФ	– иммунофлюоресцентное исследование		

Термины и определения

Азатиоприн (АЗА) – иммунодепрессант из группы антиметаболитов, является структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, блокирует клеточное деление и пролиферацию.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунная тромбофилия, обусловленная гиперпродукцией антител к фосфолипидам (аФЛ) или антифосфолипид-связывающим белкам и характеризующаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любого русла, любого калибра и любой локализации.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы.

Белимумаб (БЛМ) – селективный иммунодепрессант, специфический ингибитор белка, стимулирующего В-лимфоциты (BLyS), блокирует связывание растворимого BLyS, подавляет выживание В-клеток, включая аутореактивные В-клетки, и предотвращает дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины.

Волчаночный нефрит (ВН) – иммуновоспалительное заболевание почек у больных системной красной волчанкой (СКВ). Термин «волчаночный нефрит» (синоним – «люпус-нефрит») традиционно относится к гломерулонефриту (ГН).

Волчаночная подоцитопатия (ВП) – развитие у пациентов с СКВ протеинурии нефротического уровня/нефротического синдрома без гистологических признаков иммунокомплексного ГН.

Гидроксихлорохин (ГКХ) – препарат противовоспалительного, иммуномодулирующего и умеренного иммуносупрессивного действия. Подавляет синтез ревматоидного фактора и острофазовых белков.

Глюкокортикоиды (ГК) – синтетические аналоги стероидных гормонов коры надпочечников, используемые для проведения иммуносупрессивной терапии.

Имунодепрессанты (ИД) – препараты, подавляющие нежелательные иммунные реакции организма.

Имуносупрессивная терапия (ИСТ) – комплексное лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма.

Индукция ремиссии/индукционная терапия (ИТ) – первая стадия ИСТ, целью которой является

быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания.

Ингибиторы кальциневрина (КНИ) – иммунодепрессанты, оказывают избирательное действие на Т-лимфоциты, подавляют развитие реакций клеточного и гуморального иммунитета, зависящих от Т-лимфоцитов. Предупреждают активирование лимфоцитов, ингибируя выделение лимфокинов. Циклоспорин (ЦсА) представляет собой циклический полипептид, продуцируется почвенными грибами вида *Tolypocladium inflatum*. Такролимус (ТКА) относится к группе природных макролидов, продуцируется актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*.

Микофеноловая кислота (МФК) – селективный иммунодепрессант, является ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, подавляет синтез гуанозинового нуклеотида *de novo*, оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки. Микофенолат натрия представляет собой натриевую соль МФК. Микофенолата мофетил (ММФ) представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир МФК.

Обострение (рецидив) заболевания – нарастание активности клинических проявлений заболевания, требующее инициации или усиления ИСТ.

Поддержание ремиссии/поддерживающая терапия (ПТ) – вторая фаза ИСТ, направленная на предотвращение обострений заболевания.

Ремиссия – отсутствие клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Ритуксимаб (РТМ) – генно-инженерный биологический препарат, химерное моноклональное антитело, направленное против CD20 рецепторов В-лимфоцитов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений, ассоциированных с образованием множества аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, образованием и отложением иммунных комплексов и другими иммунными процессами [1, 2].

Волчаночный нефрит (ВН) является одним из самых частых и тяжелых проявлений СКВ. ВН представляет собой иммунокомплексный гломерулонефрит (ИКГН), обусловленный отложением широкого спектра иммунных комплексов в мезангии, субэндотелиально и субэпителиально. Наряду с ИКГН при СКВ могут развиваться тубулоинтерсти-

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений, ассоциированных с образованием аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, образованием и отложением иммунных комплексов, и другими иммунными процессами.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинико-морфологический синдром с мультисистемными проявлениями, в основе которого лежит повреждение эндотелия и образование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – ТМА, обусловленная сверхкрупными мультимерами фактора фон Виллебранда вследствие приобретенного или наследственного дефицита протеазы ADAMTS13.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Циклофосфамид (ЦФ) – алкилирующее средство, синтетический препарат, аналог азотистого иприта, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

Экстракапиллярный ГН (ЭКГН, син. «серповидный ГН» в русскоязычном переводе МКБ-10) – морфологический вариант поражения почек с различным патогенезом, характеризующийся некрозом участков гломерулярной базальной мембраны и выходом плазменных белков в пространство с образованием «полулуний».

циальные повреждения, тромботическая микроангиопатия, подоцитопатия и почечный васкулит [3, 4].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез СКВ точно не установлены, однако было показано, что болезнь развивается в результате сложных взаимодействий генетических, гормональных факторов и факторов внешней среды, ведущих в конечном итоге к утрате аутоотолерантности [5, 6].

Триггерами СКВ являются факторы внешней среды (ультрафиолетовое излучение, курение, контакт с кремнием или растворителями), различные лекарственные средства, а также инфекции (вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19 и вирусы простого герпеса человека 6-8) [7].

Считается, что при СКВ основные аутоантигены, распознающиеся иммунной системой как чужерод-

ные, высвобождаются вследствие нарушений механизмов клеточной смерти, в том числе апоптоза и NETоза. Эти аутоантигены посредством антиген-презентирующих дендритных клеток представляются аутореактивным В-лимфоцитам и активируют аутореактивные Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, дополнительно активируют В-лимфоциты. Выживаемость В-лимфоцитов обеспечивается стимулятором (В lymphocyte stimulator/BLyS), в результате дальнейшей дифференцировки из В-лимфоцитов образуются плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела к различным эпитопам аутоантигенов. Образующиеся иммунные комплексы, активирующие комплемент и откладывающиеся в тканях (или формирующиеся *in situ*), вызывают тканевое повреждение [8]. В патогенезе ВН основную роль играют антитела (АТ) к ДНК, наряду с которыми выделяют целый ряд других аутоантител к различным клеточным структурам, в частности анти-Ро и анти-S1q-АТ связаны с пролиферативными формами ВН [3, 4, 6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространённость СКВ в европейской популяции составляет 40 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость составляет 5-7 новых случаев на 100 тыс. населения в год. Заболевают чаще всего женщины детородного возраста, типичный возраст дебюта – от 15 до 40 лет, тем не менее болезнь может развиваться в любом возрасте, в том числе у детей и у пожилых. Семейные случаи составляют до 10%, широко описаны ассоциации СКВ с другими аутоиммунными заболеваниями. ВН развивается у 60% взрослых пациентов с СКВ [9].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов и систем
- N08.5 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани
- N01.1-9 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- N03.1-9 Хронический нефритический синдром
- N04.1-9 Нефротический синдром

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранее существовавшие Классификационные критерии СКВ были пересмотрены в 2019 году совместными усилиями Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Американской коллегией ревматологии

(European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology – EULAR/ACR) [10].

Обязательным (входным) критерием диагностики СКВ является выявление у пациента когда-либо на протяжении жизни антиядерных антител (антинуклеарного фактора/АНФ) в титре $\geq 1:80$ на HEp-2 клетках или эквивалентный положительный тест. При наличии данного критерия используются дополнительные клинические и иммунологические критерии (см. раздел 1.6 и приложение Г1), каждому из которых присвоены баллы. Для установки диагноза пациент должен набрать не менее 10 баллов.

Для оценки активности СКВ используется различные индексы и шкалы, наиболее распространённой является шкала SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Согласно этой шкале, клиническим симптомам и лабораторным показателям (см. раздел 1.6 и приложение Г2) присваиваются баллы и определяется активность: очень высокая активность – 20 баллов и выше; высокая активность – 11-19 баллов; умеренная активность – 6-10 баллов; минимальная активность – 1-5 баллов; отсутствие активности – 0 баллов [11, 12, 13]. Для оценки состояния пациентов используется шкала PGA (Physician Global Assessment) – визуальная аналоговая шкала, отражающая общее клиническое суждение на момент осмотра, где 0 – отсутствие активности заболевания, а 3 – максимальная активность заболевания [13] (см. раздел 1.6 и приложение Г3).

Морфологическая классификация ВН, разработанная на основе пересмотра предшествующих классификаций Международным обществом нефрологов и Обществом почечных патологов (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) в 2003 году [3], включает шесть классов изменений:

- **I класс.** Минимальный мезангиальный ВН. Световая микроскопия (СМ): нормальные клубочки. Иммунофлюоресценция (ИФ): мезангиальные иммунные комплексы
- **II класс.** Мезангиальный пролиферативный ВН. СМ: мезангиальная гиперклеточность и/или расширение мезангиального матрикса. ИФ: мезангиальные иммунные комплексы (ИК)
- **III класс.** Очаговый ВН. СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением $<50\%$ клубочков. ИФ: субэндотелиальные \pm мезангиальные ИК. Выделяют активный (А) – пролиферативный, хронический (С) – склерозирующий, и сочетание активного и хронического (А+С) очагового ВН
- **IV класс.** Диффузный ВН. СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением $\geq 50\%$ клубочков. ИФ: субэндотелиальные \pm мезангиальные ИК. Выделяют А, С или А+С диффузный ВН

- **V класс.** Мембранозный ВН. СМ: утолщение стенки гломерулярных капилляров. ИФ: множество субэпителиальных иммунных комплексов, >50% гломерулярных капилляров. Мембранозные изменения могут быть изолированными или сочетаться с пролиферативными. Их сочетание обозначают как класс V+III или класс V+IV.
- **VI класс.** Склерозирующий ВН. СМ: склерозирование >90% клубочков

Комментарий: в 2019 году опубликованы результаты Согласительной конференции KDIGO по ведению гломерулярных болезней, где отмечено, что классификация ISN/RPS 2003 не охватывает такие варианты поражения почек, как тубуло-интерстициальные повреждения, волчаночную подоцитопатию (ВП) и сосудистые повреждения, в том числе тромботическую микроангиопатию (ТМА) почечных сосудов, волчаночную васкулопатию и почечный васкулит [4]. Кроме того, группой представителей Общества почечных патологов был предложен очередной пересмотр морфологических определений в рамках различных классов волчаночного нефрита, в том числе характеристика признаков экстракапиллярного ГН (ЭКГН) – полулуний и индексов активности и хронизации [14].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления СКВ многообразны и не исчерпываются критериальными признаками [10, 15, 16]. Как в дебюте, так и при дальнейшем течении заболевания у пациентов с СКВ наиболее часто наблюдаются:

- Конституциональные симптомы:
 - Лихорадка*
 - Слабость
 - Потеря веса
- Поражения костно-мышечной системы:
 - Артриты/артралгии*
 - Миозиты/миалгии
 - Проксимальная мышечная слабость
- Поражения кожи, ее придатков, и слизистых оболочек
 - Эритема лица в виде «бабочки»/острая кожная волчанка*
 - Подострая кожная или дискоидная волчанка*
 - Фотодерматит
 - Язвы полости рта* и носа
 - Алопеция*
 - Сетчатое ливедо – при вторичном антифосфолипидном синдроме (АФС)
 - Феномен Рейно
 - Хейлит
 - Пальмарная и плантарная эритема
- Поражения серозных оболочек
 - Плеврит*
 - Перикардит*/тампонада перикарда
- Поражения почек* (см. ниже)
- Поражения нервной системы
 - Судороги*
 - Психоз*
 - Делирий*
 - Когнитивная дисфункция
 - Головные боли
 - Поли- и мононевропатия
 - Хорея (при вторичном АФС)
 - Поперечный миелит (при вторичном АФС)
- Поражения сердца
 - Миокардит
 - Эндокардит (при вторичном АФС)
- Поражения легких
 - Волчаночный пульмонит
 - Легочные кровотечения
 - Тромбоэмболия легочных артерий (при вторичном АФС)
 - Легочная гипертензия
- Поражения желудочно-кишечного тракта
 - Волчаночный панкреатит
 - Волчаночный энтерит
 - Мезентериальная ишемия (при вторичном АФС)
- Гематологические нарушения
 - Лейкопения*
 - Тромбоцитопения*
 - Аутоиммунная гемолитическая анемия*
 - Синдром Эванса
 - Аутоиммунная (вторичная) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - Микроангиопатическая гемолитическая анемия (при вторичной ТТП и вторичном атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС))
- Иммунологические нарушения
 - Повышенные титры антиядерных антител (АТ)*
 - Повышенные титры АТ к двуспиральной ДНК*
 - Повышенные титры анти Sm АТ*
 - Повышенные титры АТ к кардиолипину*
 - Повышенные титры АТ к β2-гликопротеину1*
 - Положительный волчаночный антикоагулянт*
 - Снижение активности С4/С3*
 - Повышенные титры АТ к С1q

* Критериальные симптомы – входят в различные домены классификационных критериев EULAR/ACR [10].

Клинические проявления ВН значительно варьируют в зависимости от морфологического варианта гломерулярного повреждения [17]. Клинические проявления поражения почек при СКВ включают в себя:

- Протеинурию (100%)
- Протеинурию нефротического уровня/нефротический синдром (50%)
- Микрогематурию (80%)

- Макрогематурию (<5%)
- Эритроцитарные цилиндры (30%)
- Другие клеточные цилиндры (30%)
- Почечную недостаточность (60%)
- Быстро прогрессирующее нарушение функции почек (15%)
- Артериальную гипертензию (30%)
- Канальцевые нарушения (70%)

У 75% больных поражение почек возникает на фоне развёрнутой клинической картины болезни с высокой иммунологической активностью. Факторами повышенного риска развития ВН являются мужской пол, возраст моложе 33 лет, принадлежность к не-европеоидной расе и сочетание повышенных титров антител к двуспиральной ДНК, гипокомплементемии и антител к С1q. Клинические проявления поражения почек в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями, причем не только с ВН, но и с другими вариантами повреждения, но ни один клинический, серологический или иной лабораторный признак не позволяет предсказать результаты гистологического исследования. Последние исследования позволили идентифицировать новые биомаркеры ВН, однако их широкое клиническое применение пока не осуществимо [4, 17-19].

Корреляции клинических проявлений и морфологического класса ВН [18-23]:

- Класс I*: Клинические проявления как правило отсутствуют
- Класс II*: Микрогематурия, умеренная протеинурия. Нефротический синдром (НС) и нарушение функции почек не наблюдаются
- Класс III‡: Микрогематурия и протеинурия у большинства. Могут наблюдаться НС и нарушение функции почек
- Класс IV‡: Микрогематурия и протеинурия у большинства. Нередко наблюдаются НС, артериальная гипертензия (АГ) и нарушение функции почек
- Класс V: Протеинурия, часто нефротического уровня, возможна микрогематурия. Нарушение функции почек обычно не наблюдается
- Класс VI: Почечная недостаточность, АГ. Часто протеинурия и микрогематурия

* У ряда пациентов с ВН класса I/II возможно развитие протеинурии нефротического уровня/нефротического синдрома как следствие ВП (требует подтверждения при электронно-микроскопическом исследовании с выявлением расщепления малых отростков подоцитов) [20, 21]

‡ Быстро прогрессирующее снижение функции почек может наблюдаться не только при ВН класса III/IV с полуклупиями, характеризующими почечный васкулит в рамках СКВ, но и при сочетании ВН любого класса с сосудистыми поражениями, включая иммунокомплексную волчаночную

васкулопатию и ТМА почечных сосудов – при вторичном АФС, вторичной ТТП и вторичном аГУС [22, 23].

Канальцевые нарушения могут быть следствием иммунокомплексного тубулоинтерстициального нефрита в рамках СКВ [14].

Стадия хронической болезни почек (ХБП) определяется с учетом причины и категорий расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурии в соответствии с Клиническими рекомендациями по Хронической болезни почек (ХБП) [24] и Клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению хронической болезни почек Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes/KDIGO) 2012 и 2024 года [25-27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза:

Диагноз СКВ устанавливается на основании диагностических классификационных критериев EULAR/ACR 2019 года [10]. Диагностика ВН основывается на сочетании клинических признаков поражения почек, внепочечных клинических проявлений СКВ, иммунологических признаков и данных морфологического исследования [3, 10, 14, 15, 17, 28-30] (см. разделы 1.5 и 1.6).

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется при расспросе пациентов с признаками поражения почек и подозрением на СКВ обратить внимание на следующие жалобы с целью подтверждения диагноза СКВ [10, 28-30]:
 - Лихорадка
 - Судороги
 - Боли в суставах
 - Выпадение волос
 - Язвы в полости рта
 - Кожные высыпания
 - Одышка
 - Боли в грудной клетке

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: указанные жалобы отражают основные критерияльные внепочечные проявления СКВ согласно критериям EULAR/ACR 2019 [10]. При выяснении истории заболевания следует обратить внимание на акушерский анамнез, особенности которого также могут свидетельствовать в пользу СКВ и наличия вторичного АФС: количество беременностей, их течение и исход; временную связь между появлением жалоб и беременностью и родам [31].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** при осмотре пациентов с поражением почек и подозрением на СКВ для выявления внепочечных и оценки почечных проявлений выполнять следующие манипуляции с целью подтверждения диагноза СКВ [10, 15-17, 28-30]:
 - Измерение массы тела
 - Термометрию
 - Измерение артериального давления
 - Осмотр кожных покровов (эритема, высыпания)
 - Осмотр полости рта (язвы)
 - Оценка периферических отеков
 - Осмотр и пальпация периферических лимфатических узлов
 - Осмотр и пальпация периферических суставов (болезненность при пальпации, припухлость суставов)
 - Измерение частоты пульса и дыхательных движений
 - Перкуссия легких (притупление легочного звука)
 - Аускультация легких (шум трения плевры, хрипы, крепитация)
 - Перкуссия сердца (увеличение размеров)
 - Аускультация сердца (шум трения перикарда, звучность тонов, патологические шумы)
 - Пальпация живота (увеличение печени, селезенки)

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: указанные манипуляции позволяют выявить как критерияльные, соответствующие критериям EULAR/ACR 2019 [10], так и дополнительные клинически значимые проявления СКВ и ВН.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и подозрением на ВН или доказанным ВН выполнять лабораторное обследование в следующем объеме: определение белка в моче, определение количества белка в суточной моче, обнаружение эритроцитов (гемоглобина в моче), исследование уровня креатинина в крови, с целью оценки повреждения и состояния функции почек и определения прогноза [10, 12, 32-46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: протеинурия является наиболее важным и доступным биомаркером для оценки поражения почек при СКВ, определение количества белка в суточной моче рассматривается как наиболее точный показатель, динамика уровня протеинурии служит предиктором почечных исходов [32-38]. Протеинурия >0,5 г/сутки

служит диагностическим критерием EULAR/ACR 2019 года и соответствует 4 баллам [10]. Микрогематурия является важным признаком активности СКВ [39-41], протеинурия и гематурия, наряду с цилиндрурией и стерильной пиурией входят в показатели Индекса активности системной красной волчанки (шкала SLEDAI) [12]. Как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике, функция почек у пациентов с ВН оценивается по уровню сывороточного креатинина и рСКФ, наряду с протеинурией динамика функции почек по сравнению с исходным уровнем служит критерием ответа на терапию [38, 42, 43]. Оценка протеинурии, обнаружение эритроцитов в моче и исследование уровня креатинина рассматриваются как необходимые исследования в главе, посвященной волчаночному нефриту Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней [44, 45], и в Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по лечению волчаночного нефрита, в которых также указана необходимость включения рСКФ в базовое обследование [46].

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и подозрением на ВН проводить количественное микроскопическое исследование эритроцитов в моче с определением дисморфных (измененных) клеток и эритроцитарных цилиндров с целью дифференциальной диагностики микрогематурии и клинического подтверждения диагноза ВН [39-41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с СКВ и подозрением на ВН и лейкоцитурией проводить микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева с целью исключения бактериальной природы лейкоцитурии и клинического подтверждения диагноза ВН [40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и ВН проводить регулярное определение количества белка в суточной моче и исследование уровня креатинина в крови не реже двух раз в год с целью оценки прогноза и эффективности лечения [34-38, 47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: динамика протеинурии и уровня креатинина крови служит важным инструментом оценки эффективности терапии, общепринятым сроком оценки ответа на терапию является 6 месяцев, однако в ряде исследований отмечено, что предпочтителен интервал в 3 месяца [34-38, 47].

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на СКВ и ВН выполнять общий (клинический) анализ крови, развернутый для выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении и лимфопении с целью подтверждения диагноза СКВ [10, 15, 16, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: лейкопения, тромбоцитопения и гемолитическая анемия являются основными гематологическими проявлениями СКВ, служат диагностическими критериями EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 3-4 баллам [10].

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на СКВ и ВН выполнять следующие лабораторные исследования с целью выявления собственных СКВ и ВН нарушений и подтверждения диагноза СКВ и ВН [4, 10, 15-17, 30, 48-53] (Таблица 1).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на СКВ и ВН выполнять следующие лабораторные иммунологические исследования с целью подтверждения диагноза СКВ и ВН [10, 54-56] (Таблица 2).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: антиядерные АТ – гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра, обнаруживаются у >95% больных СКВ [54] и служат «входным» диагностическим критерием СКВ согласно EULAR/ACR 2019 года [10]; АТ к двуспиральной ДНК (анти-ДНК) выявляются у 40–90% пациентов с СКВ, особенно с ВН и являются диагностическим критерием СКВ EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 6 баллам [10]; анти-Sm-АТ патогномоничны для СКВ, являются диагностическим критерием СКВ EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 6 баллам [10]; АТ к фосфолипидам (антикардиолипидные АТ, АТ к бета-2-гликопротеину1, волчаночный антикоагулянт) – маркёры АФС, обнаруживаются почти у 50% больных СКВ, в том числе и при ВН, являются диагностическим критерием СКВ EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 2 баллам [10]; снижение уровня компонентов комплемента С3 и С4, коррелирующее с активностью, характерно для ВН [55], является диагностическим критерием СКВ EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 3-4 баллам [10]; АТ к компоненту комплемента С1q (анти-С1q-АТ) определяются у 75% пациентов с активным ВН, особенно с пролиферативных классами III и IV [56].

Таблица 1. Лабораторные исследования для выявления характерных при СКВ и ВН изменений

Наименование услуги в соответствии с номенклатурой медицинских услуг (Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 №804н)	Цель
Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах; исследование уровня железа сыворотки крови; исследование уровня трансферрина сыворотки крови; исследование уровня ферритина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови; исследование уровня гаптоглобина в крови; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)	Установление характера анемии
Исследование уровня общего белка в крови; исследование уровня альбумина в крови; определение соотношения белковых фракция методом электрофореза; исследование уровня натрия в крови; исследование уровня калия в крови; исследование уровня мочевины в крови; исследование уровня холестерина в крови; исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови;	Выявление нефротического синдрома, дизэлектролитемии, метаболических нарушений
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); исследование уровня фибриногена в крови; исследование продуктов паракоагуляции в крови; определение активности антитромбина III в крови	Выявление гиперкоагуляции
Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	Выявление иммунодефицита

Таблица 2. Иммунологические лабораторные исследования для подтверждения диагноза СКВ и ВН

Наименование услуги в соответствии с номенклатурой медицинских услуг (Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 №804н)	Цель
Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; определение содержания антител к экстрагируемым ядерным антигенам в крови; определения содержания антиядерных антител к Sm-антигену; исследование уровня С3 фракции комплемента; исследование уровня С4 фракции комплемента; исследование уровня комплемента и его фракций в крови; определение содержания антител к кардиолипину в крови; определение содержания антител к фосфолипидам в крови; определение содержания антител к бета-2-гликопротеину в крови	Выявление иммунологических критериев диагностики СКВ

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и подозрением на ВН выполнение ультразвукового исследования почек с целью оценки наличия и выраженности структурных изменений почек [57-62].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: ультразвуковое исследование почек позволяет выявить увеличение (в случае активного ВН) или уменьшение размеров почек (в случае прогрессирования хронических изменений и исходом в склерозирование), при выявлении признаков нарушения оттока мочи может потребоваться ультразвуковое исследование мочеточников, ультразвуковое исследование мочевого пузыря [57-61], при выявлении асимметрии размеров почек может потребоваться дуплексное сканирование артерий почек для исключения тромбоза/окклюзии при сопутствующем вторичном АФС [31, 62].

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на СКВ и ВН выполнение рентгенографии легких, ультразвукового исследования плевральной полости, регистрация электрокардиограммы и выполнение эхокардиографии для выявления характерных для СКВ признаков [10, 15, 16, 28-30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: указанные исследования направлены на выявление признаков плеврита и/или перикардита, являющихся диагностическими критериями СКВ EULAR/ACR 2019 года, и соответствующим 5-6 баллам [10].

При наличии соответствующей клинической симптоматики клинически значимых внепочечных проявлений СКВ у пациентов с подозрением на СКВ и ВН (см. разделы 1.5 и 1.6) может потребоваться выполнение дополнительных инструментальных исследований [28-30, 63, 64]:

- Рентгенография кисти
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
- Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Компьютерно-томографическая ангиография лёгочных сосудов
- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием
- Магнитно-резонансная томография головного мозга

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и подозрением на ВН выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с целью подтверждения диагноза, оценки прогноза и выбора тактики лечения заболевания [44-46, 48-53, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: гистологические данные составляют основу для терапевтических рекомендаций по лечению ВН. Поскольку течение ВН потенциально агрессивно, «порог» показаний к проведению биопсии почки должен быть низким, так как клинические, серологические и лабораторные данные не позволяют достаточно точно предсказать результаты биопсии. Целесообразно как можно более раннее выполнение биопсии почки для своевременного начала или оптимизации лечения. Противопоказаниями к выполнению биопсии почки являются тяжёлая анемия, выраженная тромбоцитопения, гипокоагуляция, психоз, наличие единственной почки и отказ пациента [44-46, 48-53, 65].

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и подозрением на ВН проводить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с использованием, как минимум, двух методов – гистологического исследования препарата тканей почек и иммуноморфологического исследования тканей почки с оценкой наличия депозитов иммуноглобулинов А, М и G, легких цепей иммуноглобулинов (каппа и lambda), С3, С4 и С1q компонентов комплемента, с целью подтверждения диагноза ВН, установления класса ВН, определения тактики лечения и оценки прогноза заболевания [3, 14, 66-68].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: при гистологическом исследовании почечного биоптата должна использоваться классификация ISN/RPS 2003 с оценкой активных и хронических изменений в клубочках, а также осуществляться оценка поражений канальцев, интерстиция и сосудов (последнее может быть обусловлено волчаночной васкулопатией, вторичным АФС, вторичной ТТП или вторичным агУС). Иммуноморфологическое исследование является ключевым компонентом, без которого диагноз ВН и использование классификации ISN/RPS 2003 невозможны (см. раздел 1.5) [3, 14, 66-68]. Выявление ВН классов II и V соответствует 8 баллам, а выявление ВН классов III и IV – 10 баллам при использовании классификационных диагностических критериев СКВ EULAR/ACR 2019 года [10].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Введение

Подробное изложение методов лечения СКВ без поражения почек лежит за пределами данных рекомендаций. Общие принципы лечения СКВ [65, 69, 70]:

- Мультидисциплинарный индивидуализированный подход к ведению пациентов с СКВ
- Лечение тяжелых форм СКВ, представляющих угрозу для состояния отдельных органов и систем (в первую очередь – почек) или для жизни пациента, включает в себя инициальный период высокоинтенсивной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) для контроля активности заболевания и длительный период последующей менее интенсивной терапии для консолидации достигнутого ответа и предотвращения рецидивов
- Цели лечения включают в себя длительную выживаемость пациентов, предотвращение органических повреждений и оптимизацию связанного со здоровьем качества жизни
- Непосредственными задачами лечения СКВ является достижение ремиссии или низкой активности заболевания и предотвращение обострений со стороны любого органа
 - Полная ремиссия СКВ – отсутствие клинической активности без использования глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов (ИД)
 - В настоящее время используется понятие «статуса низкой активности заболевания» (low disease activity states/LDAS), который соответствует активности по шкале SLEDAI ≤ 3 на фоне применения противомалярийных препаратов, или активности по шкале SLEDAI ≤ 4 , и PGA ≤ 1 на фоне применения ГК с дозой в эквиваленте преднизолона (ПЗ) $\leq 7,5$ мг/сутки и ИД с хорошей переносимостью
 - Общепринятого определения обострения СКВ не существует, обострением считается значимое повышение активности заболевания, обычно требующее изменения лечения. Обострения наблюдаются часто, ведут к органическим повреждениям и ухудшают прогноз. Факторы риска обострения включают молодой возраст дебюта заболевания, персистирующую клиническую и серологическую активность (анти-ДНК АТ, гипокплементемия) и отсутствие применения противомалярийных препаратов

3.1 Общие принципы иммуносупрессивного лечения ВН

Введение

Пациенты с СКВ и высоким риском поражения почек (мужской пол, ювенильный дебют, высокая серологическая активность, в том числе АТ к С1q) подлежат тщательному мониторингованию для раннего выявления признаков

поражения почек (не реже 1 раза в 3 месяца), своевременного подтверждения диагноза и проведения лечения [44-46, 65].

При установлении диагноза, подтвержденного биопсией почки, лечение ВН включает в себя инициальную индукционную фазу, за которой следует длительная поддерживающая фаза. Конкретная тактика лечения ВН зависит от гистологического класса ВН [44-46, 52, 53, 65] (см. раздел 3.2).

Цели ИСТ при ВН [44-46, 52, 53, 65, 70, 71]:

- Инициальная/индукционная терапия (ИТ): остановить развитие повреждения, восстановить функцию почек и индуцировать ремиссию путем контроля иммунологической активности процесса
- Поддерживающая/последующая терапия (ПТ): закрепить ремиссию и предупредить развитие обострений путем использования лекарственных средств (ЛС) или режимов лечения, имеющих меньший риск осложнений
- Критерии ответа на терапию/ремиссии ВН [46]:
 - Полный ответ/ремиссия: протеинурия, определяемая как соотношение белок/креатинин (СБ/К)* в суточной моче $< 0,5$ г/г и стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10\%$ - 15% по сравнению с исходным уровнем) в течение 6-12 месяцев лечения, но может потребоваться и более 12 месяцев[‡]
 - Первичный эффективный почечный ответ: СБ/К* $\leq 0,7$ г/г, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) не более чем на 20% ниже по сравнению с исходной, отсутствие необходимости заместительной почечной терапии по поводу почечной недостаточности.
 - Частичный ответ/ремиссия: снижение протеинурии по меньшей мере на 50% и до СБ/К* $< 3,0$ г/г и стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10\%$ - 15% по сравнению с исходным уровнем) в течение 6-12 месяцев лечения.
 - Отсутствие ответа: невозможность достичь полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала лечения.

* При отсутствии возможности определять СБ/К мочи возможна оценка на основании исследования определения количества белка в суточной моче, соответственно $< 0,5$ г/сутки, $< 0,7$ г/сутки и $< 3,0$ г/сутки

[‡] При улучшении или стабильной функции почек, но в отсутствие полного ответа (персистирующая протеинурия $> 0,8$ - $1,0$ г/сутки) через год после начала ИТ повторная биопсия почки может позволить дифференцировать активные и хронические изменения [14].

- **Рекомендуется** всем пациентам с СКВ и ВН при отсутствии противопоказаний назначать противомалярийные препараты (гидроксихлорохин) с целью предотвращения необратимых органических повреждений и улучшения выживаемости [44-46, 65, 69, 72-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: красная волчанка, как дисконидная, так и системная, одним из наиболее тяжелых проявлений которой является ВН, служит показанием для применения гидроксихлорохина (ГКХ), который целесообразно применять у всех пациентов с СКВ в отсутствие противопоказаний; кроме того, продемонстрировано, что ГКХ снижает частоту развития и тяжесть обострений ВН. Дозировка ГКХ составляет 400 мг/сутки (максимально 5 мг/кг массы тела), при назначении ГКХ следует проводить офтальмологическое исследование до назначения препарата, через 5 лет и далее ежегодно [44-46, 65, 69, 72-76].

- **Рекомендуется** пациентам с активным ВН проводить ИТ с применением ГК и определять дозировки ГК и способ их введения в зависимости от тяжести поражения с целью достижения максимального терапевтического воздействия и предотвращения серьезных побочных эффектов [46, 52, 65, 77-81].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: ГК входят во все принятые в настоящее время режимы ИТ, применяемые при активном ВН. Стартовая доза ГК для приема внутрь в эквиваленте ПЗ составляет при высокодозном режиме 0,8-1,0 мг/кг/сутки (максимально 80 мг/сутки), при режиме со средними дозами 0,6-0,7 мг/кг/сутки (максимально 50 мг/сутки) и при режиме с низкими дозировками 0,5-0,6 мг/кг/сутки (максимально 40 мг/сутки) [46]. Режимы со сниженными дозировками ГК эффективны при менее тяжелых формах ВН и позволяют уменьшить частоту инфекционных и других серьезных осложнений [77-81].

- **Рекомендуется** пациентам с активным ВН при начале ИТ использовать ГК внутривенно (в/в) с введением метилпреднизолона (МП) в виде «пульсов» в дозе 250-500 мг/сутки в течение 1-3 дней с целью усиления эффекта терапии и обеспечения возможности в дальнейшем редуцировать дозу ГК для приема внутрь [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: применение «пульсов» МП позволяет достичь более быстрого эффекта при лечении быстропрогрессирующего ВН и сопутствующих тяжелых внепочечных проявлениях СКВ [46, 82]. Повторные «пульсы» МП в ходе дальнейшего проведения ИТ, как правило, не целесообразны.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН, получавшим ИТ и достигшим полной или частичной

ремиссии ВН, проводить ПТ с применением ГК и снижать дозу ГК до ≤ 5 мг/сутки в эквиваленте ПЗ, а при режиме с низкими дозировками до $< 2,5$ мг/сутки в эквиваленте ПЗ с целью уменьшения побочных эффектов длительного приема ГК [46, 65, 69, 80].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2 Тактика иммуносупрессивного лечения ВН в зависимости от морфологического класса изменений

Класс I ВН (минимальный мезангиальный) и класс II ВН (мезангиальный пролиферативный)

Инициальная/индукционная терапия

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС проводить ИТ и назначать ГК внутрь и/или циклоспорин (ЦсА), с целью достижения ремиссии НС [4, 20, 21, 46, 83-88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: протеинурия нефротического уровня/НС у больных с ВН класса I/II ассоциированы с ВП, представляющей собой вторичную болезнь минимальных изменений у пациентов с СКВ в отсутствие ПКГН, и хорошо отвечающую на терапию ГК [20, 21, 83-86]. Режимы применения ГК при проведении ИТ указаны в разделе 3.1. Для проведения ИТ у пациентов с ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС предпочтительнее применение режимов с высокими дозами 0,8-1,0 мг/кг/сутки (максимально 80 мг/сутки) в эквиваленте ПЗ.

Хронический гломерулонефрит, сопровождающийся развитием НС (одним из вариантов которого является болезнь минимальных изменений, в том числе и вторичная, то есть ВП [20, 21]), служит показанием к применению циклоспорина (ЦсА). Назначение ЦсА требуется при непереносимости ГК, при наличии противопоказаний к применению ГК или со стероид-сберегающей целью. При тяжелом повреждении подоцитов у пациентов с ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС, что соответствует определению ВП, ЦсА обладает дополнительными преимуществами [87, 88]. Стартовые дозировки ЦсА составляют 2 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 90-140 нг/мл. При непереносимости ЦсА у пациентов ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС может рассматриваться использование такролимуса (ТКА) [46, 85-87]. Для проведения ИТ при ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС стартовые дозировки ТКА для приема внутрь составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 6-9 нг/мл. Длительность приема

ТКА при проведении ПТ пациентам с ВН класса I/II составляет 6-12 месяцев [46]. ПСТ пациентам с классом I-II ВН без значимой протеинурии проводится по показаниям, обусловленным внепочечными проявлениями СКВ [44, 46, 52].

Последующая/поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС, получавшим ИТ, после достижения ответа проводить ПТ и назначать ГК внутрь в комбинации с иммунодепрессантами (ИД): с ЦсА или с азатиоприном (АЗА), с целью поддержания ремиссии ВН и предотвращения рецидивов [46, 83-88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: режимы применения ГК при проведении ПТ указаны в разделе 3.1. Для проведения ПТ у пациентов ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС предпочтительнее применение режимов ПТ с низкими дозами в эквиваленте ПЗ $\leq 2,5$ мг/сутки. У пациентов с ВН класса I/II и ВП часто наблюдается стероид-зависимость с возникновением рецидивов НС после снижения дозы или отмены ГК [20, 21, 84]. Высокая частота рецидивов при снижении дозы ГК обуславливает необходимость применения ИД для преодоления стероид-зависимости и со стероид-сберегающей целью [83, 85]. СКВ, одним из наиболее тяжелых проявлений которой является ВН (в том числе ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС), служит показанием для применения азатиоприна, доза АЗА при проведении ПТ пациентам с СКВ и ВН класса I/II составляет 1,5-2 мг/кг/сутки. Обоснование применения ЦсА для ПТ соответствует таковому для ИТ, стартовые дозировки ЦсА при проведении ПТ пациентам с ВН класса I/II и ВП составляют 2 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 90-140 нг/мл. При непереносимости ЦсА у пациентов ВН класса I/II и ВП может рассматриваться использование ТКА [46], для проведения ПТ пациентам с ВН класса I/II и волчаночной подоцитопатией стартовые дозировки ТКА составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 6-9 нг/мл. Длительность приема ЦсА и ТКА при проведении ПТ пациентам с ВН класса I/II и волчаночной подоцитопатией составляет 24 месяца [46].

При непереносимости ЦсА и АЗА для проведения ПТ пациентам с ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС можно рассматривать использование аналогов МФК – микофенолата мофетилла (ММФ) или МФК [46, 86], дозировка составляет 1500-2000 мг/сутки в эквиваленте ММФ. Длительность приема аналогов МФК для проведения ПТ пациентам с ВН класса I/II и ВП составляет 24 месяца [46].

Класс III ВН (очаговый пролиферативный) и класс IV ВН (диффузный пролиферативный)

Инициальная/индукционная терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН класса III/IV проводить ИТ и назначать ГК в комбинации с ИД: либо с циклофосфамидом (ЦФ), либо с сочетанием ЦФ и белимумаба (БЛМ), либо с ЦсА, с целью достижения ремиссии ВН [46, 89-98].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: режимы применения ГК при проведении ИТ указаны в разделе 3.1. Выбор режима зависит от тяжести клинических проявлений ВН. Аутоиммунные заболевания, в том числе системные заболевания соединительной ткани, к которым относится СКВ, служат показанием для применения ЦФ. ВН класса III/IV является одним из наиболее тяжелых проявления СКВ. Рекомендуемая дозировка ЦФ у пациентов с СКВ и ВН класса III/IV составляет 500 мг в/в каждые 2 недели в течение 3 месяцев (суммарная доза 3000 мг). У пациентов с ВН класса III/IV и высоким риском быстрого прогрессирования ХБП (снижение рСКФ, гистологические признаки – наличие фиброзных полулуний, фибриноидного некроза, фиброза интерстиция) предпочтителен более интенсивный режим введения ЦФ в дозе 0,5-1,0 г/м² ежемесячно в течение 6 месяцев. При рСКФ <30 мл/мин требуется уменьшение дозы ЦФ до 500 мг с более короткими интервалами (каждые 2 недели) [89-93]. Назначение БЛМ при ВН класса III/IV в режиме трехкомпонентной терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования ВН обосновано результатами нескольких крупных исследований и подтверждено международными рекомендациями [46, 94-98]. Режим дозирования БЛМ у пациентов ВН класса III/IV: в/в 10 мг/кг в 1-й, 15-й и 29-й дни лечения и далее каждые 28 дней.

При непереносимости ЦФ у пациентов ВН класса III/IV можно рассмотреть использование аналогов микофеноловой кислоты (МФК) – микофенолата мофетилла (ММФ) или МФК [44, 46, 52, 99, 100]. Для проведения ИТ дозировка аналогов МФК в эквиваленте ММФ составляет 2000-3000 мг/сутки, а при использовании режима трехкомпонентной терапии (ГК плюс БЛМ плюс аналоги МФК) – 2000 мг/сутки. Длительность приема МФК и ММФ при проведении ИТ пациентам с ВН класса III/IV составляет 6-12 месяцев [46].

Хронический гломерулонефрит, сопровождающийся развитием НС, одним из вариантов которого является ВН класса III/IV, служит показанием к применению ЦсА. У пациентов с ВН класса III/IV и тяжелым НС целесообразно использовать ЦсА, стартовые дозировки ЦсА составляют 2 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой концентрации 90-140 нг/мл. Необходимо мониторирование концентрации ЦсА и концентрации креатинина крови, ЦсА не следует применять у пациентов с неконтролируемой АГ, тяжелым нару-

шением функции почек ($\text{pСКФ} \leq 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и преобладанием хронических изменений по данным биопсии почки [46, 101, 102]. При непереносимости ЦсА может рассматриваться применение ТКЛ [46, 52, 103-110]. Стартовые дозировки ТКЛ составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой концентрации 6-9 нг/мл, все предостережения, указанные в отношении ЦсА, в равной мере относятся к ТКЛ. Длительность приема ЦсА и ТКЛ и при проведении ПТ пациентам с ВН класса III/IV и НС составляет 6-12 месяцев [46].

При непереносимости всех других ПД у пациентов ВН класса III/IV для предотвращения необратимого поражения почек и купирования сопутствующих внепочечных жизнеугрожающих проявлений СКВ можно рассматривать использование ритуксимаба (РТМ) [46, 52, 69, 111-115]. К сопутствующим внепочечным жизнеугрожающим проявлениям СКВ, для которых, в случае их сохраняющейся активности на фоне стандартной ИСТ, целесообразно использование РТМ, относятся тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения и гемолитическая анемия [69]. Дозировки РТМ при проведении ПТ пациентам с ВН класса III/IV и непереносимостью других ПД составляют 1000 мг 1 раз в 2 недели (всего 2 введения), длительность применения РТМ таким образом составляет 2 недели [46, 52, 111-115].

При отсутствии полного ответа при проведении ПТ в течение 6 месяцев у пациентов ВН класса III/IV ПТ может быть продлена до 12 месяцев; если через 12 месяцев полный ответ не достигнут, целесообразно выполнение повторной нефробиопсии для оценки выраженности активных и хронических изменений [46, 116].

Последующая/поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН класса III/IV, получавшим ИТ, после достижения ответа проводить ПТ и назначать ГК внутрь в комбинации с ИД: с АЗА или с ЦсА, с целью поддержания ремиссии ВН и предотвращения рецидивов [46, 52, 65, 92, 93, 117, 118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: режимы применения ГК при проведении ПТ указаны в разделе 3.1. СКВ, одним из наиболее тяжелых проявлений которой является ВН (в том числе ВН класса III/IV), служит показанием для применения АЗА, доза АЗА при проведении ПТ пациентам с СКВ и ВН класса III/IV составляет 1,5-2,5 мг/кг/сутки, назначение АЗА особенно предпочтительно у пациенток с ВН класса III/IV детородного возраста, планирующих в дальнейшем беременность [46, 52, 92, 93].

При непереносимости АЗА у пациентов с ВН класса III/IV можно рассматривать использование аналогов МФК, которое, кроме того, ассоциировано с меньшим риском развития обострений ВН по сравнению с АЗА [119-123]. При проведении ПТ пациентам с ВН класса

III/IV дозировка аналогов МФК в эквиваленте ММФ составляет 1500-2000 мг/сутки, длительность приема составляет 36 месяцев [46]. Пациентам, получавшим трехкомпонентную ПТ с использованием белимумаба плюс ЦФ или аналоги МФК, можно при проведении ПТ рассматривать продолжение терапии БЛМ в дозе 10 мг/кг каждые 28 дней (общая длительность применения БЛМ – до 2,5 лет) в сочетании с аналогами МФК в дозе 1500-2000 мг/сутки в эквиваленте ММФ [46, 98].

У пациентов с ВН класса III/IV с НС в дебюте и персистирующей протеинурией или у тех, кто не переносит АЗА, целесообразно проведение ПТ с использованием ЦсА [46, 52, 124] с поддержанием остаточной концентрации ЦсА 50-100 нг/мл. Обоснование для применения ЦсА для ПТ соответствует таковому для ИТ. При непереносимости ЦсА может рассматриваться применение ТКЛ с поддержанием остаточной концентрации 4-6 нг/мл [125, 126]. Длительность приема ЦсА и ТКЛ при проведении ПТ у пациентов с ВН класса III/IV составляет 36 месяцев [46].

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН класса III/IV, получающим ПТ, после достижения полного ответа продолжать ПТ в течение не менее 3 лет с целью консолидации ремиссии, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема ИСТ при сохраняющейся стойкой ремиссии [46, 52, 65, 70, 127-129].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: по данным рандомизированных исследований длительность ПТ составляла в большинстве случаев от 3 до 5 лет, а часть пациентов получали ПТ до 10 лет. Большая длительность ПТ целесообразна у пациентов с высоким риском развития обострений (мужской пол, молодой/детский возраст дебюта, протеинурия $>4 \text{ г/сутки}$ на момент установки диагноза, персистирующая гипокплементемия, высокие титры АТ к ДНК и С1q, АФС/носительство аФЛ, гистологические признаки ЭКГН, ТМА и/или тяжелого тубулоинтерстициального повреждения). При решении вопроса о прекращении ПТ целесообразно выполнение повторной биопсии почки с оценкой активных и хронических изменений [46, 52, 65, 70, 129-131].

Класс V ВН (мембранозный)

Инициальная/индукционная терапия

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса V и персистирующей протеинурией нефротического уровня/НС проводить ИТ и назначать ГК в комбинации с ИД: либо с ЦФ, либо с АЗА, либо с ЦсА с целью достижения ремиссии [46, 52, 82, 132-134].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: режимы применения ГК указаны в разделе 3.1. При ВН класса V с протеинурией нефротического уровня/НС предпочтительно назначение ПЗ внутрь в режиме со средними дозами. Аутоиммунные заболевания, в том числе системные заболевания соединительной ткани, к которым относится СКВ, служат показанием для применения ЦФ. ВН класса V с персистирующей протеинурией нефротического уровня/НС является одним из наиболее тяжелых проявлений СКВ. Доза ЦФ при проведении ПТ пациентам с ВН класса V с протеинурией нефротического уровня/НС составляет 500 мг в/в каждые 2 недели в течение 3 месяцев (суммарная доза 3000 мг) [46, 132, 133].

СКВ, одним из наиболее тяжелых проявлений которой является ВН (в том числе ВН класса V), служит показанием для применения АЗА, доза АЗА при проведении ПТ пациентам с ВН класса V с протеинурией нефротического уровня/НС составляет 1-3 мг/кг/сутки [46, 132, 134].

Хронический гломерулонефрит, сопровождающийся развитием НС, одним из вариантов которого является ВН класса V, представляющий собой вторичную мембранозную нефропатию, служит показанием к применению ЦсА, стартовые дозировки ЦсА составляют 2 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 90-140 нг/мл [133]. При непереносимости ЦсА может рассматриваться применение ТКЛ [46, 52, 135, 136], стартовые дозировки ТКЛ составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой концентрации 6-9 нг/мл. Длительность приема ЦсА и ТКЛ при проведении ПТ пациентам с ВН класса V и протеинурией нефротического уровня/НС составляет 6-12 месяцев [46].

При непереносимости ЦФ, АЗА и ЦсА у пациентов с ВН класса V и протеинурией нефротического уровня/НС при проведении ПТ может рассматриваться применение аналогов МФК [137,138], дозировка в эквиваленте ММФ составляет 3000 мг/сутки и может быть уменьшена до 2000 мг/сутки при возникновении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Длительность приема аналогов МФК при проведении ПТ пациентам с ВН класса V и протеинурией нефротического уровня/НС составляет 6-12 месяцев [46].

Пациентам с ВН класса V и протеинурией нефротического уровня/НС и непереносимостью всех других ИД может рассматриваться назначение РТМ [46, 52, 139], дозировка РТМ составляет 1000 мг 1 раз в 2 недели (всего 2 введения), длительность применения при проведении ПТ пациентам с ВН класса V и НС составляет 2 недели [46].

Пациентам с ВН класса V сохранный функцией почек и протеинурией, не достигающей нефротического уровня, ИСТ проводится по показаниям, обусловленным внепочечными проявлениями СКВ [46].

- **Рекомендуется** пациентам с сочетанием ВН класса V с ВН класса III/IV проводить лечение

согласно принципам, указанным для ВН класса III/IV, с целью достижения ремиссии [44, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Последующая/поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса V, получавшим ИГ, после достижения ответа проводить ПТ и назначать ГК внутрь в комбинации с ИД: АЗА или ЦсА, с целью поддержания ремиссии ВН и предотвращения рецидивов [44, 46, 52, 65, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: режимы применения ГК при проведении ПТ указаны в разделе 3.1. Для проведения ПТ у пациентов ВН класса V и протеинурией нефротического уровня/НС предпочтительнее применение режимов ПТ с низкими дозами в эквиваленте ПЗ $\leq 2,5$ мг/сутки. Обоснование для применения АЗА для ПТ соответствует таковому для ПТ, доза АЗА при проведении ПТ пациентам с СКВ и ВН класса V составляет 1,5-2 мг/кг/сутки [46, 134]. Обоснование для применения ЦсА для ПТ соответствует таковому для ПТ. Стартовые дозировки ЦсА при проведении ПТ пациентам с ВН класса V составляют 2 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 90-140 нг/мл [44, 46, 140]. При непереносимости ЦсА можно рассматривать использование ТКЛ [46, 52], для проведения ПТ пациентам с ВН класса V стартовые дозировки ТКЛ составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 6-9 нг/мл. Длительность приема ЦсА и ТКЛ при проведении ПТ пациентам с ВН класса V составляет 24 месяца [46].

Класс VI ВН (склерозирующий)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса VI при отсутствии клинико-лабораторных признаков активности внепочечных проявлений СКВ не проводить ИСТ с целью предотвращения побочных эффектов [46, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: ИСТ пациентам с классом VI ВН проводится по показаниям, обусловленным внепочечными проявлениями СКВ [46, 52].

3.3 Лечение рецидивов ВН

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивом ВН, возникшим после достижения ремиссии, повторно проводить ИГ с использованием того же режима, который был эффективен для достижения первоначальной ремиссии, или с использованием

альтернативного рекомендованного режима ИТ с целью купирования рецидива и повторного достижения ремиссии [44, 46, 141-143].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивом ВН, возникшим после достижения ремиссии, у которых повторное проведение ИТ с использованием ЦФ приведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы ЦФ, использовать альтернативные режимы без ЦФ с целью купирования рецидива и повторного достижения ремиссии [44, 46, 143-145].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: максимальная кумулятивная доза ЦФА за весь период лечения не должна превышать 36 г. во избежание риска гонадотоксичности, развития рака мочевого пузыря и других осложнений [44, 46, 144, 145].

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивом ВН, возникшим после достижения ремиссии, при клиническом подозрении на изменение гистологического класса или если не ясно, зависит ли повышение уровня креатинина и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, выполнить повторную биопсию почек с целью определения тактики дальнейшего лечения [44, 46, 52, 146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: клиническое подозрение на изменение гистологического класса основывается на клинико-морфологических корреляциях (см. раздел 1.6); нарастание протеинурии и повышение уровня креатинина могут быть обусловлены не только активностью ВН, но и прогрессированием хронических изменений (гломерулосклероза и интерстициального фиброза) [14, 46, 146, 147], дифференциальная диагностика преобладания активных и хронических изменений осуществима только на основании гистологического исследования.

3.4 Лечение пациентов с ВН и неудовлетворительным ответом на инициальную терапию

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса III/IV, класса V или класса III/IV в сочетании с классом V с нарастанием уровня креатинина сыворотки и/или протеинурии на фоне ИТ, проводимой согласно одному из рекомендованных режимов в течение 3 месяцев, или не достигших хотя бы частичного ответа на ИТ в течение 6 месяцев, выполнить повторную биопсию почки с целью

дифференциальной диагностики между активным ВН и прогрессированием хронических изменений, выявления изменений гистологического класса и/или наличия признаков ТМА [44, 46, 52, 147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при оценке ответа на ИТ и принятии решения о выполнении повторной биопсии почки необходимо убедиться в приверженности пациента к лечению и удостовериться в том, что получаемые дозы лекарственных препаратов соответствуют назначенным [44, 46, 52, 148, 149]. Выявление прогрессирования хронических изменений позволит избежать осложнений более длительной ИСТ [65], выявление изменения гистологического класса позволит модифицировать ИСТ в соответствии с выявленным изменившимся классом ВН [44, 46, 52], выявление признаков ТМА позволит осуществлять дифференциальную диагностику причин ТМА и соответствующее лечение (см. раздел 3.10).

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса III/IV, класса V или класса III/IV в сочетании с классом V и нарастанием уровня креатинина сыворотки и/или протеинурии на фоне ИТ, проводимой в течение 3 месяцев, или не достигших хотя бы частичного ответа на ИТ в течение 6 месяцев, у которых сохраняются гистологические признаки активности ВН, проводить ИТ в режиме, альтернативном предыдущему, с целью достижения ремиссии ВН [44, 46, 52, 109, 142, 143, 150-152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН класса III/IV, класса V или класса III/IV в сочетании с классом V и нарастанием уровня креатинина и/или протеинурии при последовательном использовании двух стандартных режимов ИТ, или не достигших хотя бы частичного ответа на ИТ в течение 6-12 месяцев, применять продленный режим использования ЦФ с целью достижения ремиссии ВН [44, 46, 52, 142].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: продленный режим ЦФ подразумевает продолжительность введения ЦФ в/в до 6 месяцев. Пациентам с ВН, не ответившим на два последовательно использованных режима ИТ и с непереносимостью ЦФ можно рассматривать применение РТМ [46, 52, 153-155], дозировка РТМ составляет 375 мг/м² поверхности тела еженедельно (всего 4 введения) или 1000 мг 1 раз в 2 недели (всего 2 введения); длительность применения РТМ составляет 2-4 недели [46].

3.5 Сопутствующее лечение

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН и артериальной гипертензией (АГ) проводить лечение антигипертензивными средствами с целью контроля АГ [46, 48, 52, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** данная рекомендация, касающаяся в целом пациентов с ХБП любой этиологии, полностью распространяется на пациентов с ВН; помимо медикаментозного контроля АГ целесообразно назначение диеты с низким потреблением поваренной соли и консультирование по вопросам оптимизации веса, физических упражнений и отказа от курения [27, 44, 46, 52, 65, 156].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН и протеинурией $>0,5$ г/сутки при отсутствии противопоказаний назначать ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) и ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа, с целью достижения антипротеинурического и нефропротективного эффекта [46, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** данная рекомендация, касающаяся в целом пациентов с ХБП любой этиологии и протеинурией $>0,5$ г/сутки [25, 27], полностью распространяется на пациентов с ВН и протеинурией $>0,5$ г/сутки, в особенности пациентов с ВН класса V, у которых отсутствуют показания к проведению ИСТ (как это указано в разделе 3.2), а также у пациентов с ВН класса III/IV, не достигших полного ответа на ИТГ [46, 52, 157-159]. Нефропротективный эффект ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа у пациентов с ВН в целом, и в особенности при тяжелом повреждении подоцитов (при ВН класса I/II с ВП, и класса V с НС) был продемонстрирован в недавних публикациях и отмечен в обновленных в 2024 году рекомендациях KDIGO по ведению ВН [46, 160-162].*

3.6 Профилактика инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВН

Введение

СКВ и ВН сами по себе, а также проводимая при лечении ВН терапия с использованием ГК и ИД, являются значимыми факторами риска развития инфекционных осложнений.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН осуществлять вакцинацию против гриппа, пневмококка и гепатита В, с целью профилактики инфекционных осложнений [44, 46, 52, 65, 163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** иммунизация пациентов с СКВ должна осуществляться инактивированными вакцинами; вакцинацию желательнее по возможности осуществлять до начала ИСТ [163].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН перед началом ИСТ проводить скрининг на хронический гепатит В, хронический гепатит С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, туберкулез, с целью выявления инфекционных заболеваний и применения мер профилактики тяжелых обострений инфекционного процесса во время лечения [44, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** инфицированные вирусными гепатитами, ВИЧ, сифилисом или туберкулезом пациенты должны быть в срочном порядке консультированы инфекционистом и/или фтизиатром или дерматовенерологом, поскольку проведение ИСТ возможно лишь при одновременном назначении этиотропного лечения [44, 46]. Пациентам с ВН, при проведении ИТГ с использованием ЦФ, для предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, в отсутствие абсолютных противопоказаний можно рассматривать назначение сульфаметоксазола/триметоприма (ко-тримоксазола) [44, 46] в дозе 400/80 мг/сут (или 800/160 мг 3 раза в неделю) перорально, с коррекцией дозы при снижении рСКФ в течение всего курса ИТГ, а также в течение 3 месяцев после ее завершения с общей длительностью приема 6-9 месяцев. У пациентов с рСКФ 15-30 мл/мин дозу сульфаметоксазола/триметоприма (ко-тримоксазола) следует уменьшить до 400/80 мг 3 раза в неделю [44, 46].*

3.7 Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВН

Введение

ВН (особенно при персистирующей протеинурии и/или рСКФ <60 мл/мин) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СКВ, наряду с традиционными факторами и другими болезнью-ассоциированными факторами, такими как персистирующая активность СКВ, большая длительность заболевания, средние/высокие титры аФЛ и длительное использование ГК. Подробное изложение стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции, полностью применимых к пациентам с ХБП любой этиологии, в том числе и с ВН, лежит за пределами данных рекомендаций, здесь рассмотрены лишь ключевые для ВН аспекты.

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, имеющим факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, осуществлять следующие меры – модификация

образа жизни, контроль АГ и коррекция дислипидемии [44, 46, 52, 65] с целью профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: модификация образа жизни подразумевает отказ от курения, оптимизацию веса и дозированные физические упражнения [24-27, 44, 46], для коррекции дислипидемии целесообразно назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [44, 46, 52, 65], стратегии контроля АГ изложены в разделе 3.5.

3.8 Профилактика прочих осложнений лечения ВН

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, получающим лечение ГК, регулярно проводить систематическую оценку риска развития остеопороза и назначать профилактическую терапию препаратами кальция, витамином D и его аналогами или препаратами, влияющими на структуру и минерализацию костей по индивидуальным показаниям с целью профилактики и лечения остеопороза [44, 46, 52, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, получающим лечение ГК, назначать ингибиторы протонного насоса, а при их непереносимости – блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов с целью профилактики поражения слизистой желудочно-кишечного тракта [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.9 Заместительная почечная терапия у пациентов с ВН и ХБП 5 стадии

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, достигшим 5 стадии ХБП, использовать любые методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) – гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантацию почки [44, 46, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, достигшим 5 стадии ХБП, осуществлять выбор метода и подготовку к ЗПТ и начинать и проводить ЗПТ с учетом индивидуальных особенностей пациента, с целью персонализации лечения и улучшения исходов ЗПТ [44, 46, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: выживаемость пациентов с ВН на диализе сопоставима с выживаемостью больных дру-

гими заболеваниями почек, 5-летняя выживаемость варьирует от 70% до 90% [164]. При выборе метода диализного лечения необходимо иметь в виду, что у пациентов с АФС/носителем аФЛ повышен риск тромбозов сосудистого доступа для гемодиализа, а у пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, может быть повышен риск инфекционных осложнений [165-169]. У части пациентов с ВН и ХБП 5 стадии возможно сохранение высокой активности СКВ, представленной экстрафенальными симптомами, что требует продолжения ПСТ [167, 168]. Наличие изолированных лабораторных проявлений СКВ, которые отмечаются примерно у 30% больных на ЗПТ, проведения ПСТ не требуют [65].

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, достигшим 5 стадии ХБП, при отсутствии активности (или при низкой активности) СКВ в течение по крайней мере 6 месяцев, рассматривать ЗПТ методом трансплантации почки, с целью улучшения качества жизни [44, 46, 52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: прогноз пациентов с ВН после трансплантации почки не отличается от такового у пациентов с другими гломерулярными заболеваниями, исход более благоприятен при пересадке от живого донора и при упреждающей трансплантации [170-172]. Частота обострений СКВ после трансплантации почки составляет около 5%, рецидивы ВН в трансплантате отмечаются у <20% больных, потери трансплантата, связанные с рецидивами ВН, не превышают 2% [173].

После трансплантации почки пациентам с СКВ и ВН следует продолжать прием ГКХ, обоснование применения ГКХ у пациентов с ВН после трансплантации почки соответствует таковому для лечения всех пациентов с ВН, показанием в данном случае служит профилактика рецидивов ВН и внепочечных проявлений СКВ [69, 173]. После трансплантации почки пациенты с СКВ и ВН должны получать ПСТ на основе ГК, ММФ/МФК и КНИ, показанием в данном случае служит профилактика отторжения трансплантированной почки, режим дозирования АС определяется сроками после трансплантации почки, его описание лежит за пределами данных рекомендаций.

- **Рекомендуется** пациентам с ВН, достигшим ХБП 5 стадии, при подготовке к трансплантации почки определять уровень аФЛ с целью оценки риска пост-трансплантационных тромботических осложнений и проведения их профилактики [52, 53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: у пациентов с АФС/носителем аФЛ повышен риск сосудистых осложнений после

трансплантации почки [174, 175]. Вопросы первичной и вторичной профилактики тромботических осложнений у пациентов АФС/носителем аФЛ рассмотрены в разделе 3.10.

3.10 Лечение пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией

Введение

ТМА у пациентов с СКВ и ВН чаще всего развивается вследствие вторичного АФС, реже – вторичной ТТП или аГУС [176]. Характер лечения определяется причиной развития ТМА [44, 46], подробное описание методов диагностики и лечения различных форм ТМА и всех клинических проявлений АФС лежит за пределами данных рекомендаций, в настоящем разделе рассмотрены лишь аспекты, касающиеся носительства аФЛ и АФС-ассоциированного поражения почек у пациентов с СКВ и ВН. Лабораторная и инструментальная диагностика АФС рассмотрена в разделах 2.3 и 2.4.

- Рекомендуется пациентам с ВН любого класса и неблагоприятным профилем аФЛ (средние/высокие титры или присутствие более одного класса аФЛ) и при наличии других факторов риска тромбозов в дополнение к соответствующей классу ВН ИСТ проводить первичную профилактику тромбообразования, с целью предотвращения развития тромботической микроангиопатии почечных сосудов и других тромботических проявлений АФС [44, 52, 65, 69, 177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: пациентам с ВН любого класса и НС, особенно при снижении сывороточного альбумина ниже 20 г/л и неблагоприятным профилем аФЛ, в рамках первичной профилактики тромбообразования целесообразно назначение антитромботических средств группы гепарина [44], дозы АС следует корректировать в зависимости от уровня рСКФ. Применение антагонистов витамина К у данной группы пациентов нецелесообразно в связи с высоким риском развития кровотечений при выраженной гипоальбуминемии, не превышающим возможную пользу [44]. С учетом результатов исследований, показавших эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики тромботических проявлений АФС [177-181], пациентам с ВН без НС, с неблагоприятным профилем аФЛ не имевшим тромбозов в анамнезе, целесообразно (с учетом риска кровотечений) рассмотреть назначение АСК в дозе 75-100 мг/сутки, длительность применения не ограничена в связи с персистирующим риском тромбообразования при неблагоприятном профиле аФЛ [177].

- Рекомендуется пациентам с ВН любого класса и вторичным АФС, в дополнение к соответствующей классу ВН ИСТ, назначать антитромбо-

тические средства с целью предотвращения развития или прогрессирования тромботической микроангиопатии почечных сосудов и рецидивов других тромботических проявлений АФС [52, 69, 70, 177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: стратегии вторичной профилактики тромбообразования при СКВ с вторичным АФС на отличаются от таковых при первичном АФС [69]. Для пациентов с СКВ, ВН и вторичным АФС в зависимости от характера тромботических проявлений АФС целесообразно применение антитромботических средств группы гепарина или следует рассмотреть назначение антагонистов витамина К (варфарина) с индивидуальным подбором дозы до достижения целевого МНО 2-3; длительность применения не ограничена в связи с персистирующим риском тромбообразования у пациентов с СКВ и вторичным АФС [177, 182]. Применение других антитромботических средств при АФС малоэффективно [177, 183]. Пациентам с СКВ, ВН и рефрактерным или катастрофическим вторичным АФС, или с вторичной ТТП может рассматриваться применение плазмообменов и РТМ; комPLEMENT-блокирующая терапия может рассматриваться при катастрофическом АФС, вторичном аГУС и при рецидивах ТМА в трансплантате [177, 184-189].

3.11 Лечение пациенток с ВН в период беременности

Введение

Заболеть СКВ чаще всего женщины детородного возраста, типичный возраст дебюта – от 15 до 40 лет. Наличие СКВ и ВН само по себе не является абсолютным противопоказанием к вынашиванию беременности, но представляет серьезный фактор риска неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода. Женщинам детородного возраста с ВН необходимо предзагаивающее консультирование для оценки возможности вынашивания беременности и сопряженных с беременностью рисков.

- Рекомендуется пациенткам детородного возраста с ВН, получающим ИСТ и планирующим беременность, советовать отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН и сохранении ее по крайней мере в течение 1 года, с целью улучшения исходов беременности [44, 46, 52, 190-194].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется пациенткам с ВН детородного возраста, получающим ИСТ и не достигшим ремиссии в течение 12 месяцев и планирующим беременность, советовать отсрочить наступление

беременности на еще более длительный период (не менее 2 лет) с целью улучшения исходов беременности [44, 46, 52, 190-194].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: прогноз для матери и плода более благоприятен, если к моменту зачатия ремиссия ВН с сохранной функцией почек и ремиссия внепочечных проявлений СКВ достигнуты и сохраняются не менее чем в течение 6-12 месяцев. Риск неблагоприятных исходов беременности максимально высок у пациенток с ВН, если до наступления беременности имеются АГ и/или протеинурия и/или почечная недостаточность (риск потери плода составляет 75%). Женщинам с ВН, планирующим беременность, для подтверждения ремиссии ВН и СКВ, необходимо провести клинико-иммунологическое обследование [190, 191, 193, 194].

- **Рекомендуется** пациенткам с ВН детородного возраста, получающим лечение ингибиторами АПФ или АРА, и планирующим беременность, отменить эти препараты до наступления беременности с целью предупреждения тератогенного воздействия этих препаратов на плод [44, 46, 52, 193-196].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** пациенткам с ВН при наступлении беременности продолжать лечение ГКХ на протяжении всей беременности и после родоразрешения, с целью предупреждения рецидивов ВН и внепочечных проявлений СКВ [44, 46, 52, 197-202].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: системная красная волчанка, одним из наиболее тяжелых проявлений которой является ВН, служит показанием для применения ГКХ; показано, что ГКХ снижает как частоту развития ВН, так и тяжесть рецидивов ВН. Беременность является мощным фактором риска обострения СКВ и ВН, поэтому профилактика его рецидивов может рассматриваться как жизненное показание к продолжению применения ГКХ во время беременности [197-202].

- **Рекомендуется** пациенткам с ВН при наступлении беременности осуществлять профилактику преэклампсии с целью улучшения исходов беременности [46, 52, 190, 191, 193, 194, 203-206].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: как СКВ, так и ХБП любой этиологии, в том числе и ВН даже при достижении ремиссии, представляют повышенный риск развития преэклампсии

[190, 191, 194, 203], для профилактики развития преэклампсии, а также внутриутробной задержки развития плода целесообразно рассмотреть назначение беременным женщинам с ВН без почечной недостаточности низких дозы АСК – 75-100 мг/сутки с момента зачатия или при установлении наличия беременности на срок до 9 месяцев [46, 52, 193, 194, 204-206].

- **Рекомендуется** пациенткам с ВН с достигнутой ремиссией ВН, получающим ПТ с использованием ГК, АЗА или ЦсА (как это указано в разделе 3.2 в части, касающейся этих препаратов), при наступлении беременности не снижать дозы этих ЛС в период беременности и продолжить лечение как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения с целью предупреждения рецидивов ВН и внепочечных проявлений СКВ [44, 46, 52, 193, 194, 207-209].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: беременность ассоциирована с повышенным риском рецидива ВН [190, 193, 207], поэтому профилактика рецидивов может рассматриваться как жизненное показание к продолжению применения ГК в низких дозах, АЗА или ЦсА у пациенток с ВН во время беременности, после тщательной оценки соотношения риска и пользы [46, 52, 193, 194, 208, 209]. У пациенток с ВН и непереносимостью АЗА или ЦсА, получавших ПТ с использованием ТКЛ, может рассматриваться продолжение применения ТКЛ в период беременности [46, 193, 194, 210]. Пациенткам с ВН, получавшим ПТ с использованием ММФ/МФК и планирующим беременность, следует произвести смену режима ПТ на АЗА с целью предупреждения тератогенного воздействия аналогов МФК на плод [44, 46, 208, 211, 212].

- **Рекомендуется** пациенткам с ВН, не получающим ИСТ, при развитии рецидива ВН во время беременности, при нежелании прервать беременность возобновить лечение ГК, и, в зависимости от тяжести обострения, АЗА или ЦсА (как это указано в разделе 3.3 в части, касающейся этих ЛС), с целью купирования рецидива ВН и достижения ремиссии [44, 46, 207, 208].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: рецидив ВН может рассматриваться как жизненное показание к возобновлению лечения с применением ГК, АЗА или ЦсА во время беременности у пациенток с ВН, после тщательной оценки соотношения риска и пользы. Применение ЦсА для лечения рецидива ВН во время беременности целесообразно при непереносимости АЗА, в дополнение к АЗА в тяжелых случаях, или при лечении ВН класса V с НС [46, 193, 194].

- **Рекомендуется** пациенткам с СКВ, ВН и вторичным АФС назначать антитромботические средства группы гепарина, с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности [177, 193, 213-215].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: беременность у пациенток с СКВ, ВН и вторичным АФС ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода, в особенности при наличии неблагоприятного профиля аФЛ и при персистенции волчаночного антикоагулянта; применение антитромботических средств группы гепарина в сочетании с малыми дозами АСК снижает риск развития/прогрессирования АФС-ассоциированной ТМА почечных сосудов, преэклампсии и потери плода [177, 193, 213-216].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Введение

Специфическая медицинская реабилитация для пациентов с ВН не разработана.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН проводить медицинскую реабилитацию по показаниям и в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП для улучшения исходов заболевания [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Введение

Методы первичной профилактики СКВ и ВН не разработаны. У пациентов с уже установленным диагнозом ВН следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение инфекционных, сердечно-сосудистых и прочих осложнений, которые изложены в разделах 3.6, 3.7 и 3.8. Помимо общих принципов диспансерного наблюдения, изложенных в рекомендациях по ХБП [24], для пациентов с ВН имеются дополнительные рекомендации:

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВН осуществлять диспансерное наблюдение: в течение первых 2-4 месяцев пациентов с активным ВН следует обследовать каждые 2-4 недели, а затем – с учетом ответа; после достижения ремиссии

пациентов следует наблюдать ежеквартально в течение первых 3 лет, в последствии 1 раз в 6 месяцев; мониторинг активности продолжают пожизненно (каждые 6 месяцев) [48, 49, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** при каждом визите пациента с активным ВН контролировать массу тела, АД, сывороточные уровни креатинина и альбумина, СКФ, протеинурию, осадок мочи, уровни С3/С4 и антител к ДНК, общий анализ крови, периодически – антифосфолипидные антитела и липидный профиль [217, 218]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: у беременных с ВН в первых двух триместрах необходимо ежемесячно выполнять общие анализы мочи и крови с обязательным определением числа тромбоцитов. В конце каждого триместра необходим контроль рСКФ, суточной протеинурии, аФЛ, комплемента и АТ к ДНК. При наличии признаков иммунологической активности СКВ в отсутствие клинических проявлений болезни показано более тщательное мониторингирование.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

*Форма – экстренная, неотложная;
условия – стационар*

- 1) Нефротический синдром, остросептический синдром;
- 2) Быстро прогрессирующее ухудшение функции почек, диализ-потребная почечная недостаточность;
- 3) Инициация иммуносупрессивной терапии при наличии органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПН, цитопения, тяжелые поражения сердца, ЦНС);
- 4) Необходимость продолжения активной иммуносупрессивной терапии у пациентов с инфекционными осложнениями

Форма – плановая; условия – стационар

- 1) Необходимость выполнения биопсии почки при отсутствии орган- и жизнеугрожающих проявлений заболевания;
- 2) Инициация иммуносупрессивной терапии при отсутствии органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания;
- 3) Необходимость изменения схемы иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении заболевания или развитии нежелательных явлений терапии.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) Стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 3) Грубое нарушение госпитального режима;
- 4) По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Скрининг

Скрининг СКВ не проводят.

Скрининг ВН следует проводить у всех пациентов с СКВ независимо от пола и возраста. Рекомендуемые методы скрининга:

- расспрос и уточнение анамнеза (характерные жалобы)
- осмотр (выявление отеков)
- измерение АД «метод Короткова»
- общий анализ мочи (протеинурия, активный мочевого осадок – чаще эритроцитурия, реже лейкоцитурия)
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, общий белок, альбумин)

Факторы, влияющие на исход заболевания

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы.

Основные факторы неблагоприятного почечного прогноза у больных ВН [4, 17-19]:

- повышение сывороточного креатинина в дебюте болезни

- артериальная гипертензия
- высокая протеинурия в дебюте

В качестве дополнительных прогностических факторов рассматривают:

- большую давность нефрита
- отсроченное начало иммуносупрессивной терапии
- высокий уровень протеинурии или нефротический синдром
- наличие, частота и характер обострений
- трудности достижения ремиссии (не достижение ремиссии в течение 1 года активной терапии)

Почечная выживаемость зависит также от гистологического класса ВН (прогноз лучше при I, II или V классах, III, IV и VI классы отличает худшая выживаемость).

Морфологические признаки ухудшения почечной выживаемости:

- интерстициальный фиброз
- атрофия канальцев
- сосудистые изменения, в том числе обусловленные присутствием аФЛ

К экстраренальным факторам неблагоприятного прогноза относят:

- тромбоцитопению
- гипокомплементемия
- низкий уровень гематокрита

Демографические и социальные факторы прогноза ВН:

- дебют СКВ в детстве
- мужской пол и низкий социальный статус связаны с худшей почечной выживаемостью.

Ответ на иммуносупрессивную терапию, определяемый через год по динамике протеинурии является наилучшим предиктором долговременного почечного прогноза.

К причинам смерти больных ВН относят:

- инфекции, в том числе сепсис
- сосудистые заболевания (ИБС, цереброваскулярные осложнения)
- тромбэмболические осложнения, частично связанные с АФС

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на волчаночный нефрит выполнены: определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК; исследование уровня комплемента и его фракций в крови; исследование уровня комплемента и его фракций в крови; определение содержания антител к фосфолипидам в крови	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на волчаночный нефрит при отсутствии противопоказаний выполнена биопсия почки под контролем ультразвукового исследования, с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала	Да/нет
3.	Пациенту с волчаночным нефритом назначено лечение гидроксихлорохином в максимальной дозе 5 мг/кг/сутки	Да/нет
4.	Пациенту с волчаночным нефритом класса I/II и протеинурией нефротического уровня/нефротическим синдромом назначена инициальная терапия глюкокортикоидами и/или циклоспорином	Да/нет
5.	Пациенту с волчаночным нефритом класса I/II и протеинурией нефротического уровня/нефротическим синдромом, получавшему инициальную терапию, после достижения ответа назначена последующая терапия глюкокортикоидами в комбинации с иммунодепрессантами	Да/нет
6.	Пациенту с волчаночным нефритом класса III/IV назначена инициальная терапия глюкокортикоидами в комбинации с иммунодепрессантами	Да/нет
7.	Пациенту с волчаночным нефритом класса III/IV, получавшему инициальную терапию, после достижения ответа назначена последующая терапия глюкокортикоидами в комбинации с иммунодепрессантами	Да/нет
8.	Пациенту с волчаночным нефритом класса V и персистирующей протеинурией нефротического уровня/нефротическим синдромом назначена инициальная терапия глюкокортикоидами в комбинации с иммунодепрессантами	Да/нет
9.	Пациенту с волчаночным нефритом класса V и протеинурией нефротического уровня/нефротическим синдромом, получавшему инициальную терапию, после достижения ответа назначена последующая терапия глюкокортикоидами в комбинации с иммунодепрессантами	Да/нет
10.	Пациенту с волчаночным нефритом до начала иммуносупрессивной терапии проведен скрининг на вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекцию, сифилис и туберкулез	Да/нет
11.	Пациенту с волчаночным нефритом, получающему глюкокортикоиды, проводится профилактика остеопороза	Да/нет
12.	Пациенту с волчаночным нефритом, получающему глюкокортикоиды, проводится профилактика поражения желудочно-кишечного тракта ингибиторами протонного насоса или блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов	Да/нет

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

З.Е.В – общая концепция, написание и редактирование текста рукописи; К.Н.Л – общая концепция, написание текста рукописи; К.Ю.В – написание текста рукописи; Б.И.Н – общая концепция; Д.В.А – общая концепция; К.А.В – координация работы.

Author's contribution:

Z.E.V – concept and design, manuscript writing and editing; K.N.L. – concept and design, manuscript writing; K.Y.V. – manuscript writing; B.I.N – concept and design; D.V.A – concept and design; K.A.V – coordination.

Информация об авторах:

Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением №24, старший научный сотрудник, ГБУЗ ММНKC Боткинская больница ДЗМ; доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; доцент кафедры нефрологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, профессор, руководитель центра помощи беременным с патологией почек и моче-выводящих путей, ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ; профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева РУДН, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Коротчаева Юлия Вячеславовна – д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>, e-mail: lumis-j@bk.ru

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>, e-mail: irbo.mma@mail.ru

Добронравов Владимир Александрович – д-р мед. наук, директор Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, email: dobronravov@nephrolog.ru

Карунная Анна Викторовна – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники Научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Author's information:

Zakharova Elena Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Kozlovskaya Natalia Lvovna, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Korotchaeva Yulia Vyacheslavovna, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>, e-mail: lumis-j@bk.ru

Bobkova Irina Nikolaevna, <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>, e-mail: irbo.mma@mail.ru

Dobronravov Vladimir Alexandrovich, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, email: dobronravov@nephrolog.ru

Karunnaya Anna Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Список литературы

1. *Rahman A, Isenberg DA.* Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-939. DOI: 10.1056/NEJMra071297
2. *Tsokos G.C.* Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011. 365(22):2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
3. *Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-530. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
4. *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(2):281-295. DOI: 10.1016/j.kint.2018.11.008
5. *Rekvig OP, van der Vlag J.* The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol.* 2014;36:301-311. DOI: 10.1007/s00281-014-0428-6
6. *Mohan C, Putterman C.* Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):329-341. DOI: 10.1038/nrneph.2015.33
7. *Attar SM, Kosbak EA.* Medical conditions associated with a positive anti-double-stranded deoxyribonucleic acid. *Saudi Med J.* 2010;31(7):781-787.
8. *Sengupta M, Morel L.* Lupus at the molecular level. *Protein Cell.* 2011;2(12):941-943. DOI: 10.1007/s13238-011-1123-1
9. *Danchenko N, Satia JA, Anthony MS.* Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15(5):308-318. DOI: 10.1191/0961203306lu2305xx
10. *Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2019;71(9):1400-1412. DOI: 10.1002/art.40930
11. *Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al.* Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-640. DOI: 10.1002/art.1780350606
12. *Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB.* Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-291.
13. *Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353(24):2550-2558. DOI: 10.1056/NEJMoa051135
14. *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(4):789-796. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023
15. *Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. DOI: 10.1002/art.34473
16. *Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT.* Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(11):687-694. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.103
17. *Almaani S, Meara A, Rovin BH.* Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835. DOI: 10.2215/CJN.05780616.
18. *Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ et al.* The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1298-1306. DOI: 10.1093/ndt/gfm775
19. *Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA et al.* Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar

- renal outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):149-154. DOI: 10.1681/ASN.2011060558
20. *Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J et al.* Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol.* 2002;57(2):120-126. DOI: 10.5414/cnp57120
21. *Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ.* Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-179. DOI: 10.1681/ASN.2004050350
22. *Hernandez-Molina G, Garcia-Trejo LP, Uribe N et al.* Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):503-508.
23. *Wu LH, Yu F, Tan Y et al.* Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-723. DOI: 10.1038/ki.2012.409
24. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. [Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical Recommendations. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.] (In Russian)
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2013;3:1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73
26. Камышова Е.С. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению Хронической болезни почек (перевод на русский язык под ред. Е.В. Захаровой). *Нефрология и диализ.* 2017;19(1):23-206.
- Kamyshova ES.* KDIGO 2012 Clinicheskie prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu chroniceskoy bolesni pochek (Translation into Russian, ed by EV Zakharova). *Nephrology and Dialysis.* 2017;19(1):23-206. (In Russian)
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018
28. *Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR et al.* How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):91-98. DOI: 10.1002/art.40674
29. *Leuchten N, Milke B, Winkler-Roblfing B et al.* Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) re-called by 339 SLE patients. *Lupus.* 2018;27(9):1431-1436. DOI: 10.1177/0961203318776093
30. Козловская Н.А., Захарова Е.В. Системная красная волчанка в книге Нефрология. Национальное руководство, краткое издание. Издательство «ГЭОТАР-Медиа». 2014. С.269-287.
- Kozlovskaya NL, Zakharova EV.* Systemnaya krasnaya volchanka v knige Nefrologia. Natsionalnoe rukovodstvo, kratkoe izdanie. Publisher "GEO-TAR-Media" 2014. P.269-287 ISBN: 987-5-9704-3014-9 (In Russian)
31. *Barbhaiya M, Zuihy S, Naden R et al.* 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270. DOI: 10.1136/ard-2023-224609
32. *Balow JE.* Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):25-30. DOI: 10.1191/0961203305lu2055oa
33. *Corapi KM, Dooley MA, Pendergraft WF 3rd.* Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):110. DOI: 10.1186/s13075-015-0621-6
34. *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(5):1305-1313. DOI: 10.1002/art.39026
35. *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(1):e000213. DOI: 10.1136/lupus-2017-000213
36. *Tamirou F, Lauveryers 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(1):e000123. DOI: 10.1136/lupus-2015-000123.
37. *Wang S, Spielman A, Ginsberg M et al.* Short- and Long-Term Progression of Kidney Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Low-Grade Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(8):1150-1158. DOI: 10.2215/CJN.01280122
38. *Konieczny A, Kasenberg I, Mikolajczyk A et al.* Baseline Proteinuria and Serum Creatinine Concentration as Clinical Predictors of Complete Renal Response in Patients with Lupus Nephritis: A Single-Center Experience. *Int J of Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15909. DOI: 10.3390/ijerph192315909
39. *Sayer J, McCarthy MP, Schmidt JD.* Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol.* 1990;143(3):545-548. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40015-2
40. *Rahman P, Gladman DD, Ibanez D et al.* Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(6):418-423. DOI: 10.1191/096120301678646164
41. *Ding JYC, Ibanez D, Gladman D, Urowitz MB.* Isolated Hematuria and Sterile Pyuria May Indicate Systemic Lupus Erythematosus Activity. *J Rheumatol.* 2015;42(3):437-440. DOI: 10.3899/jrheum.140415
42. *Korbet SM, Whittier WL, Lewis EJ.* The Impact of Baseline Serum Creatinine on Complete Remission Rate and Long-Term Outcome in Patients with Severe Lupus Nephritis. *Nephron Extra.* 2016;6(2):12-21. DOI: 10.1159/000448487
43. *Almaani S, Bhatt U, Arriens C.* Creatinine Fluctuation in Patients with Lupus Nephritis: Considerations for Clinical Trial Endpoints. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1302-1305. DOI:10.1016/j.ekir.2020.05.011
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
45. Бобкова ИИ, Буланов НМ, Захарова ЕВ и соавт. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней (перевод на русский

язык под ред. Е.В. Захаровой). Нефрология и диализ. 2022;24(4):577-874.

Bobkova IN, Bulanov NM, Zakharova EV et al. KDIGO 2021 Clinicheskie practicheskie recomendatsii po lecheniyu glomeruljarnykh bolesney (Translation into Russian ed by EV Zakharova). Nephrology and Dialysis. 2022;24(4):577-874. (In Russian). DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

46. 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. DOI: 10.1016/j.kint.2023.09.002

47. *Gladman DD, Ibanez D, Ruiz I, Urowitz MB.* Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. J Rheumatol. 2013;40(5):630-633. DOI: 10.3899/jrheum.121094

48. *Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771-1782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201940

49. *Захарова ЕВ.* Совместные рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом и Европейской почечной ассоциации-Европейской ассоциации диализа и трансплантации по ведению волчаночного нефрита у взрослых и детей (перевод на русский язык). Нефрология и диализ. 2012;14(4):206-222.

Zakharova EV. Sovmestnye recomendatsii Evropeyskoy ligi po borbe s revmatizmom u Evropeyskoy pochechnoy assiacii-Evropeyskot assiacii dyalisa y transplantacii po vedeniyu volchanochnogo nefrita u vsroslyh y detey (Translation into Russian). Nephrology and Dialysis. 2012;14(4):206-222. (In Russian)

50. *Козловская НЛ, Моисеев СВ, Новиков ПИ.* Лечение волчаночного нефрита: новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(1):62-68.

Kozlovskaya NL, Moiseev SV, Novikov PI. Lechenie volchanochnogo nefrita: novye recomendatsii EULAR/ERA-EDTA. Klinicheskaya farmakologiya y terapiya. 2013;22(1):62-68. (In Russian)

51. *Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Коротчаева ЮВ.* Гломерулонефрит при системной красной волчанке в книге Национальные клинические рекомендации по лечению гломерулонефритов. Издательство «Белый Ветер». 2015.С.177-200.

Kozlovskaya NL, Zakharova EV, Korotchaeva YV. Glomerulonefrit pri systemnoy krasnoy volchanke v knige Natsionalnye klinicheskie recomendatsii po lecheniyu glomerulonefritov. Publisher "Belyj Veter". 2015.P177-200. (in Russian)

52. *Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al.* 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):713-723. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216924

53. *Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА и соавт.* Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г.

по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. Современная ревматология. 2020;14(4):7-15.

Kozlovskaya NL, Solovyev SK, Aseeva E.A et al. The 2019 updated EULAR/ERA-EDTA guidelines for the management of lupus nephritis. Expert comments. Part I. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):7-15. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-7-15

54. *Jeong S, Yang D, Lee W et al.* Diagnostic value of screening enzyme immunoassays compared to indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(2):334-342. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.011

55. *Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN et al.* The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. Lupus. 2010;19(11):1272-1280. DOI: 10.1177/0961203310371154

56. *Yang XW, Tan Y, Yu F et al.* Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(9):3552-3559. DOI: 10.1093/ndt/gfs179

57. *Stanley JH, Cornella R, Loevinger E et al.* Sonography of systemic lupus nephritis. Am J Roentgenology. 1984;142(6):1165-1168. DOI: 10.2214/ajr.142.6.1165.

58. *Longmaid HE 3rd, Rider E, Tymkin J.* Lupus nephritis. New sonographic findings. J Ultrasound Med. 1987;6(2):75-79. DOI: 10.7863/jum.1987.6.2.75

59. *Thurman JM, Serkova NJ.* Non-invasive imaging to monitor lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. F1000Research. 2015;4:153. DOI: 10.12688/f1000research.6587.2

60. *Goh YP, Naidoo P, Ngian GS.* Imaging of systemic lupus erythematosus. Part II: gastrointestinal, renal, and musculoskeletal manifestations. Clin Radiol. 2013;68(2):192-202. DOI: 10.1016/j.crad.2012.06.109.

61. *Conti F, Ceccarelli F, Gigante A et al.* Ultrasonographic Evaluation of Renal Resistive Index in Patients with Lupus Nephritis: Correlation with Histologic Findings. Ultrasound in Med Biol. 2014;40(11):2573-2580. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.016

62. *Tektonidou MG.* Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS) – APS nephropathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2009;36(2-3):131-140. DOI: 10.1007/s12016-008-8112-z

63. *Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P.* Imaging findings in systemic lupus erythematosus. Radiographics. 2004;24(4):1069-1086. DOI: 10.1148/rg.244985082

64. *Goh YP, Naidoo P, Ngian GS.* Imaging of systemic lupus erythematosus. Part I: CNS, cardiovascular, and thoracic manifestations. Clin Radiol. 2013;68(2):181-191. DOI: 10.1016/j.crad.2012.06.110

65. *van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):958-967. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139

66. *Markowitz GS, D'Agati VD.* The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. Kidney Int. 2007;71(6):491-495. DOI: 10.1038/sj.ki.5002118

67. *Rijnink EC, Teng YKO, Kraaij T et al.* Validation of the

- Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria in a cohort of patients with full house glomerular deposits. *Kidney Int.* 2018;93(1):214-220. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.017
68. Wang H, Ren YL, Chang J et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol.* 2017;33(1):17-25. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6127
69. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
70. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-561. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
71. Houssiau EA. Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:202. DOI: 10.1186/ar3656
72. 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(1):20-28. DOI: 10.1136/ard.2008.101766
73. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. 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(1):90-94. DOI: 10.3899/jrheum.170645
74. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival. *Lupus.* 2008;17(4):281-288. DOI: 10.1177/0961203307086503
75. Pons-Estel GJ, Alarcón 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(6):830-839. DOI: 10.1002/art.24538
76. Zavala-Miranda MF, Perez-Arias AA, Márquez-Macedo SE et al. Characteristics and outcomes of a Hispanic lupus nephritis cohort from Mexico. *Rheumatology.* 2023;62(3):1136-1144. DOI: 10.1093/rheumatology/keac407
77. Sciascia S, Mompean E, Radin M et al. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: a systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig.* 2017;37(6):519-524. DOI: 10.1007/s40261-017-0518-z
78. Bharati J, Rathi M. Comparison of two steroid regimens. *Indian J Nephrol.* 2019;29(5):373-375. DOI: 10.4103/ijn.IJN_299_18
79. Bandhan IH, Islam MN, Ahmad HI, Ahmedullah AK. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(2):121-130. DOI: 10.1111/1756-185X.14265
80. Ruiz-Arruzza 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.* 2018;70(4):582-591. DOI: 10.1002/acr.23322
81. Singh JA, Hossain A, Kotb A et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):137-149. DOI: 10.1186/s12916-016-0673-8
82. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):826-832. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
83. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2028-2035. DOI: 10.1681/ASN.2010050472
84. Hu W, Chen Y, Wang S et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(4):585-592. DOI: 10.2215/CJN.06720615
85. 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(10):1067-1075. DOI: 10.1177/0961203315578766
86. Bomback AS. Nonproliferative forms of lupus nephritis: an overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):561-569. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.003
87. Wang Y, Yu F, Song D et al. Podocyte involvement in lupus nephritis based on the 2003 ISN/RPS system: a large cohort study from a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1235-1244. DOI: 10.1093/rheumatology/ket491
88. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):483-495. DOI: 10.1038/nrneph.2017.85
89. Houssiau EA, 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(8):2121-2131. DOI: 10.1002/art.10461
90. Houssiau EA, 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(1):61-64. DOI: 10.1136/ard.2008.102533
91. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelms S et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):734-743. DOI: 10.2215/CJN.10601016
92. Henderson LK, Masson P, Craig JC et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):74-87. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.041
93. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD002922. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub4
94. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180
95. Collins CE, Cortes-Hernandez J, Garcia MA et al. Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):949-965.

DOI: 10.1007/s40744-020-00243-2

96. *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(11):1620-1630. DOI: 10.2215/CJN.02520322

97. *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(2):403-413. DOI: 10.1016/j.kint.2021.08.027

98. *Frangou E, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM et al.* EULAR 2023 recommendations for SLE treatment: synopsis for the management of lupus nephritis: the European Renal Association-Immunonephrology Working Group (ERA-IWG) perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(5):727-730. DOI: 10.1093/ndt/gfad230

99. *Appel GB, Contreras G, Dooley M.A et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1103-1012. DOI: 10.1681/ASN.2008101028

100. *Walsh M, Solomons N, Lisk L et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva lupus management study. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):710-715. Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.042

101. *Zavada J, Pešickova SS, Ryšava R et al.* Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: The Cyclofa-Lune study. *Lupus.* 2010;19(11):1281-1289. DOI: 10.1177/0961203310371155

102. *Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthbrenoo 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(1):200-207. DOI: 10.1111/1756-185X.13152

103. *Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H.* Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):606-615. DOI: 10.1007/s10165-009-0218-5

104. *Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H et al.* Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):6-12.

105. *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(2):235-244. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036

106. *Lee YH, Lee HS, Choi SJ et al.* Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus.* 2011;20(6):636-640. DOI: 10.1177/0961203310389486

107. *Deng J, Huo D, Wu Q et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2012;227(4):281-288. Doi: 10.1620/tjem.227.281

108. *Ikenchi H, Hiromura K, Takahashi S et al.* Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):618-625. DOI:

10.3109/14397595.2013.844397

109. *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(11):1135-1141. DOI: 10.1177/0961203313502864

110. *Liu Z, Zhang H, Liu Z et al.* Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):18-26. DOI: 10.7326/M14-1030

111. *Melander C, Sallée M, Trolliet P.* Rituximab in severe lupus nephritis: Early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):579-587. Doi: 10.2215/CJN.04030808

112. *Ramos-Casals M, Soto M.J, Cuadrado MJ et al.* Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18(9):767-776. DOI: 10.1177/0961203309106174

113. *Díaz-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(5):357-364. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.009

114. *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(9):1215-1226. DOI: 10.1002/art.34359

115. *Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B et al.* Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1570-1577. DOI: 10.1093/rheumatology/ket462

116. *Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E et al.* Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000018. DOI: 10.1136/lupus-2014-000018.

117. *Galbraith L, Manns B, Hemmelgarn B et al.* The steroids in the maintenance of remission of proliferative lupus nephritis (SIMPL) pilot trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1:30. Doi: 10.1186/s40697-014-0030-9

118. *Nossent NC, Koldingsnes W.* Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology.* 2000;39(9):969-974. DOI: 10.1093/rheumatology/39.9.969

119. *Houssiau EA, 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(12):2083-2089. DOI: 10.1136/ard.2010.131995

120. *Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-1895. DOI: 10.1056/NEJMoa1014460

121. *Feng L, Deng J., Huo DM et al.* Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(2):104-110. DOI: 10.1111/nep.12006

122. *Deng J, Xie H, Zhu, et al.* Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol.* 2019;91(3):172-179. Doi: 10.5414/CN109450

123. *Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S et al.* Long-term follow-

- up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):526-531. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206897
124. *Argolini LM, Frontini G, Elefante E et al.* Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J. Nephrol*. 2021;34(2):389-398. DOI: 10.1007/s40620-020-00753-w
125. *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(9):944-952. DOI: 10.1177/0961203312442259
126. *Zhang H, Liu Z, Zhou M et al.* Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3671-3678. DOI: 10.1681/ASN.2017030263
127. *Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S et al.* A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1123-1130. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.017
128. *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(Suppl 78):75-81.
129. *Frangou E, Anders H-J, Bajema IM et al.* Immunosuppression Withdrawal in Patients with Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(7):955-958. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000365
130. *Malvar A, Pirruccio P, Alberton V et al.* Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1338-1344. DOI: 10.1093/ndt/gfv296
131. *Alvarado AS, Malvar A, Lococho B et al.* The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus*. 2014;23(8):840-847. DOI: 10.1177/0961203313518625
132. *Tang K-T, Tseng C-H, Hsieh T-Y et al.* Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1163-1172. DOI: 10.1111/1756-185X.13321
133. *Austin HA, Illei GG, Braun M, Balow JE.* Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;20(4):901-911. Doi: 10.1681/ASN.2008060665
134. *Mok C, Ying K, Yim C et al.* Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus*. 2009;18(12):1091-1095. DOI: 10.1177/0961203309106602
135. *Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M et al.* Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology*. 2008;47(11): 1678-1681. Doi: 10.1093/rheumatology/ken335
136. *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(2):235-244. Doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.036
137. *Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler E.M et al.* Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(2):152-160. DOI: 10.1038/ki.2009.412
138. *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(4):352-357. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x
139. *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(27):e7429. Doi: 10.1097/MD.00000000000007429
140. *Moroni G, Doria A, Ponticelli C.* Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: Assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):15-20. DOI: 10.1093/ndt/gfn565
141. *Mosca M, Bencivelli W, Neri R et al.* Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2002;61(4):1502-1509. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00280.x
142. *Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME et al.* Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000;57(1):258-264. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x
143. *Rivera F, Mérida E, Illescas ML et al.* Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. *Am J Nephrol*. 2014;40(2):105-112. DOI: 10.1159/000365256
144. *Monach PA, Arnold LM, Merkel PA.* Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21. DOI: 10.1002/art.25061
145. *Katsifis GE, Tzioufas AG.* Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13(9):673-678. DOI: 10.1191/0961203304lu2012oa
146. *De Rosa M, Arzato 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(4):788-794. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.021
147. *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. DOI: 10.1016/j.clim.2016.11.019
148. *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(6):406-408. DOI: 10.1002/1529-0131(200012)13:6<406::AID-ART11>3.0.CO;2-2
149. *Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G et al.* Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheum*. 2013;27(3):329-340. DOI: 10.1016/j.berh.2013.07.001
150. *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(1):62-68.
151. *Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takenchi T.* Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*.

2010;19(2):162-169. DOI: 10.1177/0961203309350320

152. *Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, Inés L.* Multi-target therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(8):1358-1362. DOI: 10.1177/0961203318758508

153. *Tanaka Y, Takenchi 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. *Modern Rheumatol*. 2016;26(1):80-86. DOI: 10.3109/14397595.2015.1060665

154. *Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, Anders H-J.* Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):106-111. Doi: 10.1093/ndt/gfs285

155. *Alsaiki F, Obaid E, Almuallim A et al.* Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(2):118-126. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17096

156. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003

157. *Duran-Barragan S, McGwin G Jr, Vila LM et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus – results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1093-1096. DOI: 10.1093/rheumatology/ken208

158. *Kanda H, Kubo K, Tateishi S et al.* Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus*. 2005;14(4):288-292. DOI: 10.1191/0961203305lu2076oa

159. *Tse KC, Li FK, Tang S et al.* Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14(12):947-952. DOI: 10.1191/0961203305lu2249oa

160. *Morales E, Galindo M.* SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1337-1338. Doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222512

161. *Onuora S.* SGLT2 inhibitors protect podocytes in lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(10):605. DOI: 10.1038/s41584-023-01024-1

162. *Zhao XY, Li SS, He YX et al.* SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1328-1340. DOI: 10.1136/ard-2023-224242

163. *Furer V, Rondaan C, Heijstek M.W et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882

164. *Chang YS, Liu CJ, Wu TH et al.* Survival analysis in systemic lupus erythematosus patients on maintenance dialysis: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):166-172. DOI: 10.1093/rheumatology/kes325

165. *Devlin A, Waikar SS, Solomon DH et al.* Variation in ini-

tial kidney replacement therapy for end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(12):1642-1653. DOI: 10.1002/acr.20607

166. *Weng CH, Hsu CW, Yu CC et al.* Peritoneal dialysis and haemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: Comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32(6):451-456. DOI: 10.1159/000266480

167. *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(11):1949-1956. DOI: 10.2215/CJN.02500314

168. *Levy B, Couchoud C, Rougier J-P 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(10):1111-1121. DOI:10.1177/0961203315578763

169. *Bataille S, Burtsey S, Decourt A et al.* Antiphospholipid antibodies and hemodialysis: a frequent association linked to arteriovenous fistula thrombosis. *Nephrol Ther*. 2015;11(1):27-33. DOI: 10.1016/j.nephro.2014.08.005

170. *Park ES, Ahn SS, Jung SM et al.* Renal outcome after kidney-transplantation in Korean patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(3):461-467. DOI:10.1177/0961203317725591

171. *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(4):240-247. DOI: 10.7326/M18-1570

172. *Chung MC, Yu TM, Shu KH et al.* Influence of pretransplantation dialysis time and lupus activity on outcome of kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc*. 2014;46(2):336-338. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.085

173. *Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G et al.* Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1200-1207. DOI: 10.1681/ASN.2009101093

174. *Morales JM, Serrano M, Martínez-Flores JA et al.* Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation*. 2019;103(3):481-486. DOI: 10.1097/TP.0000000000002510

175. *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. DOI: 10.1007/s001470050280

176. *Song D, Wu LH, Wang FM et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):12. DOI: 10.1186/ar4142

177. *Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

178. *Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A et al.* Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):281-291. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.014

179. *Arnaud L, Mathian A, Devilliers H et al.* Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):192-200. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.019

180. *Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP et al.* Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39-45. DOI: 10.1177/0961203306074767
181. *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(1):29-36. Doi: 10.1002/art.24232
182. *Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
183. *Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al.* Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018. 132(13):13651371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
184. *Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, et al.* Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016. 15(1):38-49. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
185. *Legault K, Schunemann H, Hillis C et al.* McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1656-1664. Doi: 10.1111/jth.14192
186. *Delate T, Hansen ML, Gutierrez AC, Le KN.* Indications for Rituximab Use in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(7):832-838. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.7.832
187. *Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC.* Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*. 2018;2(16):2090-2094. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018019596
188. *Sciascia S, Radin M, Yazdany J et al.* Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1249-1255. Doi: 10.1007/s00296-017-3686-5
189. *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(1):74-83. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
190. *Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G et al.* Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):519-525. DOI: 10.1093/ndt/gfn348
191. *Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al.* Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):153-163. DOI: 10.7326/M14-2235
192. *Tani C, Zucchi D, Haase I et al.* Are remission and low disease activity state ideal targets for pregnancy planning in systemic lupus erythematosus? a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(12):5610-5619. DOI: 10.1093/rheumatology/keab155
193. *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(3):476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
194. *Fakhouri F, Schwotzer N, Cabiddu G et al.* Glomerular diseases in pregnancy: Pragmatic recommendations for clinical management. *Kidney Int*. 2023;103(2):264-281. DOI: 10.1016/j.kint.2022.10.029
195. *Hoeltzenbein M, Tissen-Diabate T, Fietz AK et al.* Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors – treatment or hypertension related? an observational cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:65-71. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.022
196. *Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabate T et al.* Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens*. 2020;38(1):133-141. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002233
197. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324(9):150-154. DOI: 10.1056/NEJM199101173240303
198. *Lery RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-404. DOI: 10.1191/096120301678646137
199. *Clowse ME, Magder L, Witter F et al.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-3647. DOI: 10.1002/art.22159
200. *Koh JH, Ko HS, Kwok SK et al.* Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):210-217. DOI: 10.1177/0961203314555352
201. *Leroux M, Desveaux C, Parveaux 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(13):1384-1391. DOI:10.1177/0961203315591027
202. *Kaplan YC, Ozyarfatı J, Nickel C, Koren G.* Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):835-848. DOI: 10.1111/bcp.12872.
203. *Bramham K, Hunt BJ, Bewley S et al.* Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1906-1913. DOI: 10.3899/jrheum.100997
204. *Roberge S, Villa P, Nicolaidis K et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-146. DOI: 10.1159/000336662
205. *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(7):567-573. DOI: 10.1111/jch.12541
206. *Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM et al.* Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Journ Am Med Assoc*. 2021;326(12):1186-1191. DOI: 10.1001/jama.2021.14781
207. *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(6):855-860. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212535

208. *Lightstone L, Hladunewich MA.* Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Semin Nephrol.* 2017;37(94):347-353. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.006

209. *Gleeson S, Lightstone L.* Glomerular disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(96):469-476. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.08.001

210. *Webster P, Wardle A, Bramham K et al.* Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus.* 2014;23(11):1192-1196. DOI: 10.1177/0961203314540353

211. *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.* 2023;62(4):48-88. DOI: 10.1093/rheumatology/keac551

212. *Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R et al.* Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1070-1076. DOI: 10.1093/rheumatology/kes425

213. *de Jesús GR, Rodrigues G, de Jesús NR et al.* Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):403. DOI: 10.1007/s11926-013-0403-6

214. *Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al.* Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):281-288. DOI: 10.1093/rheumatology/kep373

215. *Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M.* Heparin treat-

ment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1256-1262. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181deba40

216. *Larosa M, Le Guern V, Guettrot-Imbert G et al.* Evaluation of lupus anticoagulant, damage, and remission as predictors of pregnancy complications in lupus women: the French GR2 study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(9):3657-3666. DOI: 10.1093/rheumatology/keab943

217. *Moroni G, Radice A, Giammarresi G et al.* Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):234-237. DOI: 10.1136/ard.2008.094508

218. *Mosca M, Tani C, Aringer M et al.* European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1269-1274. DOI: 10.1136/ard.2009.117200

219. Системная красная волчанка. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой, Е.А. Насонова. Издательство «Литтерра». 2003.С.169-180.

Systemnaya krasnaya volchanka. Ratsionalnaya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy. Ed by V.A. Nasonova, E.L. Nasonov. Publisher "Litterra" 2003.P.169-180 (In Russian)

220. *Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и соавт.* Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5-14.

Solovjov SK, Aseeva EA, Popkova TV et al. Systemnaya krasnaya volchanka: novye gorizonty diagnostiki y terapii. Nauchno-praktichskaya revmatologia. 2020;58(1):5-14. (In Russian)

Приложение А1. Состав объединенной рабочей группы Ассоциации нефрологов, Научного общества нефрологов России и Российского диализного общества по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Бобкова Ирина Николаевна** – д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Президент Научного общества нефрологов России. irbo.mma@mail.ru
2. **Буланов Николай Михайлович** – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, nmbulanov@gmail.com
3. **Ватазин Андрей Владимирович** – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава России по ЦФО. Президент Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ. vatazin@yandex.ru
4. **Добронравов Владимир Александрович** (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., проф., директор Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава России по СЗФО. Член Правления Ассоциации нефрологов. dobronravov@nephrolog.ru
5. **Захарова Елена Викторовна** – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ММНKC Боткинская больница Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Председатель Российского диализного общества. Заслуженный врач Москвы. helena.zakharova@gmail.com
6. **Карунная А.В.** (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники Научно-исследовательского института нефрологии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов. a.v.karunnaya@yandex.ru
7. **Козловская Наталья Львовна** – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, «Российский университет дружбы народов», Москва. Член Ассоциации нефрологов. nkozlovskaya@yandex.ru
8. **Коротчаева Юлия Вячеславовна** – д.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-нефролог центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва. Член Ассоциации нефрологов. lumis-j@bk.ru
9. **Смирнов Алексей Владимирович** (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов. smirnov@nephrolog.ru
10. **Чеботарева Н.В.** – д.и.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Член Ассоциации нефрологов. natasha_tcheb@mail.ru

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены все статьи, опубликованные до 2020 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-ревматологи
3. Врачи-терапевты

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1) Гидроксихлорохин**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: следует применять только минимальные эффективные дозы. Доза не должна превышать 6,5 мг/кг/сут (рассчитывается по "идеальной" массе тела, а не по реальной массе тела) и может составлять 200 или 400 мг/сутки. Схему применения, длительность терапии определяют индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и возраста пациента.

Показания: ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит; **красная волчанка (системная и дискоидная)**; фотодерматит.

Комментарий: волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – М32.1).

Противопоказания: повышенная чувствительность к гидроксихлорохину и к производным 4-аминохинолина; ретинопатия (в т.ч. макулопатия в анамнезе).

2) Преднизолон**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: доза и продолжительность лечения подбирается врачом в индивидуальном порядке в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Подбор дозы и длительности лечения определяется в зависимости от индивидуального ответа на терапию. Всю суточную дозу препарата рекомендуется принимать однократно или двойную суточную дозу – через день с учетом циркадного ритма эндогенной секреции глюкокортикоидов** в интервале от 6 до 8 часов утра. Суточную дозу следует принимать после еды (завтрака). Высокую суточную дозу можно распределить на 2-4 приема, при этом по утрам следует принимать большую дозу.

Показания: системные заболевания соединительной ткани: **системная красная волчанка**, склеродермия, узелковый полиартерит, дерматомиозит, ревматоидный артрит; острые и хронические воспалительные заболевания суставов; **заболевания почек аутоиммунного генеза; нефротический синдром**; профилактика отторжения трансплантата; бронхиальная астма; острые и хронические аллергические заболевания, заболевания крови и системы кроветворения и др.

Комментарий: волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – заболевания почек аутоиммунного генеза; нефротический

синдром (коды по МКБ-10 – N08.5; N01.1-9; N03.1-9; N04.1-9).

Противопоказания: гиперчувствительность к преднизолону** или к любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; системный микоз; одновременное применение живых и ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата; инфекция глаз, обусловленная вирусом простого герпеса.

С осторожностью: заболевания ЖКТ; паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (текущие или недавно перенесенные; применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии); пре- и поствакцинальный период (8 недель до и 2 недели после вакцинации); заболевания сердечно-сосудистой системы; эндокринные заболевания; судорожный синдром; пожилой возраст; тромбоэмболические осложнения в анамнезе или предрасположенность к развитию данных состояний; нарушения психики в анамнезе, острый психоз; системный остеопороз, открыто- и закрытоугольная глаукома; беременность.

3) Метилпреднизолон**

Способ применения: внутрь, внутривенно.

Режим дозирования: при назначении внутрь то же что для преднизолона.

Режим дозирования: при назначении внутривенно (в форме натрия сукцината) доза и продолжительность лечения подбирается врачом в индивидуальном порядке в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Содержимое флакона разводится специальным растворителем, далее могут использоваться разведенные растворы, полученные путем смешивания исходного раствора препарата с 5% водным раствором декстрозы, с физиологическим раствором, с 5% раствором декстрозы в 0,45% или 0,9% растворе хлорида натрия. Приготовленные растворы физически и химически стабильны в течение 4-8 часов.

Показания и противопоказания: то же, что для преднизолона**.

4) Циклофосфамид**

Способ применения: внутривенно.

Режим дозирования: устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы терапии.

Показания: ревматоидный артрит, рассеянный склероз, **системная красная волчанка, нефротический синдром**, лимфопролиферативные заболевания, рак яичников, молочной железы, легкого и др. онкозаболевания.

Комментарий: волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – M32.1); волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – нефротический синдром (код по МКБ-10 – N04.1-9).

Противопоказания: хакексия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, тяжелые заболевания печени, беременность.

5) Азатиоприн**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: Устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов. Обычно назначают 1,5-2 мг/кг/сут в 3-4 приема. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до 200-250 мг в 2-4 приема.

Показания: профилактика отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии); ревматоидный артрит; **системная красная волчанка**; неспецифический язвенный колит; дерматомиозит; миастения; узелковый полиартериит; вульгарная пузырчатка; **аутоиммунный гломерулонефрит**; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; псориаз.

Комментарий: волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – M32.1). Волчаночный нефрит входит в заболевание или состояние (группу заболеваний или состояний) – аутоиммунный гломерулонефрит (коды по МКБ-10 – N08.5; N01.1-9; N03.1-9; N04.1-9).

Противопоказания: повышенная чувствительность к азатиоприну** и/или меркаптопурину**.

6) #Микофеноловая кислота**, #микофенолата мофетил**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: устанавливают индивидуально. Режим дозирования конкретного препарата зависит от его формы выпуска и других факторов.

Показания: профилактика отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии).

Комментарий: Обоснование применения #микофеноловой кислоты** (МФК) и #микофенолата мофетила** (ММФ) при ВН базируется на результатах ряда клинических исследований и на опубликованных международных и национальных рекомендациях; системная красная волчанка указана как показание для применения этих АС в руководстве по Рациональной фармакотерапии ревматических заболеваний [46, 51,

52, 219]. Использование МФК** и ММФ** при ВН возможно off-label на основании **Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»:** Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. «Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) при которых допускается применение лекарственного средства в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного средства, не указанными в инструкции по его применению», утвержден распоряжением **Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р.** В этот перечень входят болезни костно-мышечной и соединительной ткани (коды по МКБ-10 – M30-36), в том числе и системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – M32.1), и тем самым, волчаночный нефрит.

Противопоказания: повышенная чувствительность к #микофеноловой кислоте** и #микофенолата мофетила**; дефицит гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Леша-Нихена и Келли-Зигмиллера). Одновременный прием с азатиоприном**. Беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью: заболевания ЖКТ в фазе обострения. Переход с комбинированной терапии, включающей иммунодепрессанты, обладающие влиянием на печеночно-кишечную рециркуляцию #МФК**, например, циклоспорин**, на терапию препаратами, лишенными данного эффекта, например, #такролимус**, и наоборот. Одновременное применение препаратов, оказывающих влияние на печеночно-кишечный цикл #МФК**, например, антибактериальные препараты системного действия**, или на всасывание #МФК**, например, антацидные лекарственные средства, содержащие гидроксид магния и алюминия.

7) Белимуаб**

Способ применения: внутривенно

Режим дозирования: рекомендуемая доза – 10 мг/кг с интервалом 2 недели при первых трех инфузиях, при последующих инфузиях интервал составляет 4 недели. Перед инфузией белимуаба** может быть проведена премедикация с применением антигистаминных средств системного действия в сочетании с жаропонижающим средством или без него. Препарат вводится внутривенно инфузионно, перед введением его необходимо восстановить (растворить) и развести. Инфузия белимуаба** должна осуществляться в течение 1 часа, препарат не должен вво-

даться внутривенно болюсно. При возникновении у пациента инфузионных реакций скорость введения может быть уменьшена или введение препарата может быть приостановлено. Инфузию следует немедленно прервать, если у пациента развивается угрожающая жизни нежелательная реакция.

Показания: Лечение **системной красной волчанки** в активной фазе при наличии аутоантител – у взрослых, получающих стандартную терапию; лечение **активного волчаночного нефрита** у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией.

Противопоказания: повышенная чувствительность к белимумабу**.

8) Циклоспорин**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: устанавливают индивидуально. Режим дозирования конкретного препарата зависит от его формы выпуска и других факторов. При нефротическом синдроме при условии нормальной функции почек рекомендуется назначать препарат в суточной дозе не более 5 мг/кг; суточную дозу следует всегда делить на два приема; Для пациентов с нарушениями функции почек начальная доза циклоспорина** не должна превышать 2,5 мг/кг. При уровне сывороточного креатинина более 200 мкмоль/л применение циклоспорина** противопоказано. Уровень терапевтически эффективных концентраций циклоспорина** в крови составляет от 60 до 160 нг/мл. Контролировать концентрации препарата следует сначала по возможности ежедневно, а затем – каждые 2 недели. В первые 3 месяца лечения необходимо регулярно контролировать содержание сывороточного креатинина (при нормальной функции почек – каждые 2 недели, при нарушенной – еженедельно). При стабильном уровне креатинина можно проводить контроль с интервалом 2 месяца.

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина в крови: кетоконазол**, флуконазол**, итраконазол**, некоторые макролиды** (например, эритромицин, кларитромицин**, джозамицин**), доксициклин**, гормональные контрацептивы системного действия, некоторые антиаритмические препараты (например, пропafenон**, амиодарон**), метилпреднизолон** (в высоких дозах) метоклопрамид**, даназол, препараты желчных кислот**, а также блокаторы кальциевых каналов** (например, дилтиазем, нифедипин**, верапамил**).

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина в плазме крови: барбитураты, карбамазепин**, фенитоин**, метамизол натрия, рифампицин**, октреотид**, сульфадимидин и сульфаметоксазол/триметоприм** (ко-тримоксазол**) триметоприм при в/в введении.

Если невозможно избежать комбинированного применения, необходим тщательный индивидуальный подбор доз циклоспорина**.

Показания: Профилактика отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии), **нефротический синдром**, зависимый от ГК** и резистентный к ним; тяжелый псориаз; тяжелые формы ревматоидного артрита активного течения; тяжелые формы атопического дерматита.

Комментарий: нефротический синдром, зависимый от ГК**, наблюдается при волчаночной подоцитопатии, волчаночном нефрите класса III/IV и класса V (коды по МКБ-10 – N04.1–9)

Противопоказания: повышенная чувствительность к циклоспорину** и к другим компонентам препарата.

9) #Такролимус**

Способ применения: внутрь.

Режим дозирования: устанавливают индивидуально. Режим дозирования конкретного препарата зависит от его формы выпуска и других факторов.

Показания: профилактика отторжения трансплантата, лечение отторжения трансплантата.

Комментарий: FDA указывает возможность применения #такролимуса** при нефротическом синдроме off-label. Обоснование применения #такролимуса** при ВН базируется на результатах ряда клинических исследований и опубликованных международных рекомендациях, и на публикациях в отечественных изданиях [46, 52, 220], использование этого ЛС при ВН возможно off-label на основании **Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»:** Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. «Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) при которых допускается применение лекарственного средства в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного средства, не указанными в инструкции по его применению», утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р. В этот перечень входят болезни костно-мышечной и соединительной ткани (коды по МКБ-10 – M30–36), в том числе и системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – M32.1), и тем самым, волчаночный нефрит.

Противопоказания: повышенная чувствительность к #такролимусу**, вспомогательным компонентам препарата, макролидам. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

10) #Ритуксимаб**

Способ применения: внутривенно

Режим дозирования: Режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы терапии. Перед инфузией ритуксимаба может быть проведена премедикация с применением антигистаминного препарата в сочетании с жаропонижающим средством или без него.

Показания: неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз; ревматоидный артрит; гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит.

Комментарий: #Ритуксимаб** в настоящее время более чем в половине случаев применяется off-label, преимущественно при аутоиммунных заболеваниях [186]. Обоснование применения #ритуксимаба** при ВН базируется на результатах ряда клинических исследований и опубликованных международных рекомендациях, и на публикациях в отечественных изданиях [46, 52, 220], использование этого ЛС при ВН возможно off-label на основании **Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2019, с изм. от 13.01.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»:** Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии. «Перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний) при которых допускается при-

менение лекарственного средства в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного средства, не указанными в инструкции по его применению», утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р. В этот перечень входят болезни костно-мышечной и соединительной ткани (коды по МКБ-10 – M30–36), в том числе и системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 – M32.1), и тем самым, волчаночный нефрит.

Противопоказания: повышенная чувствительность к #ритуксимабу** или к белкам мыши; острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит; тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA); беременность, период грудного вскармливания.

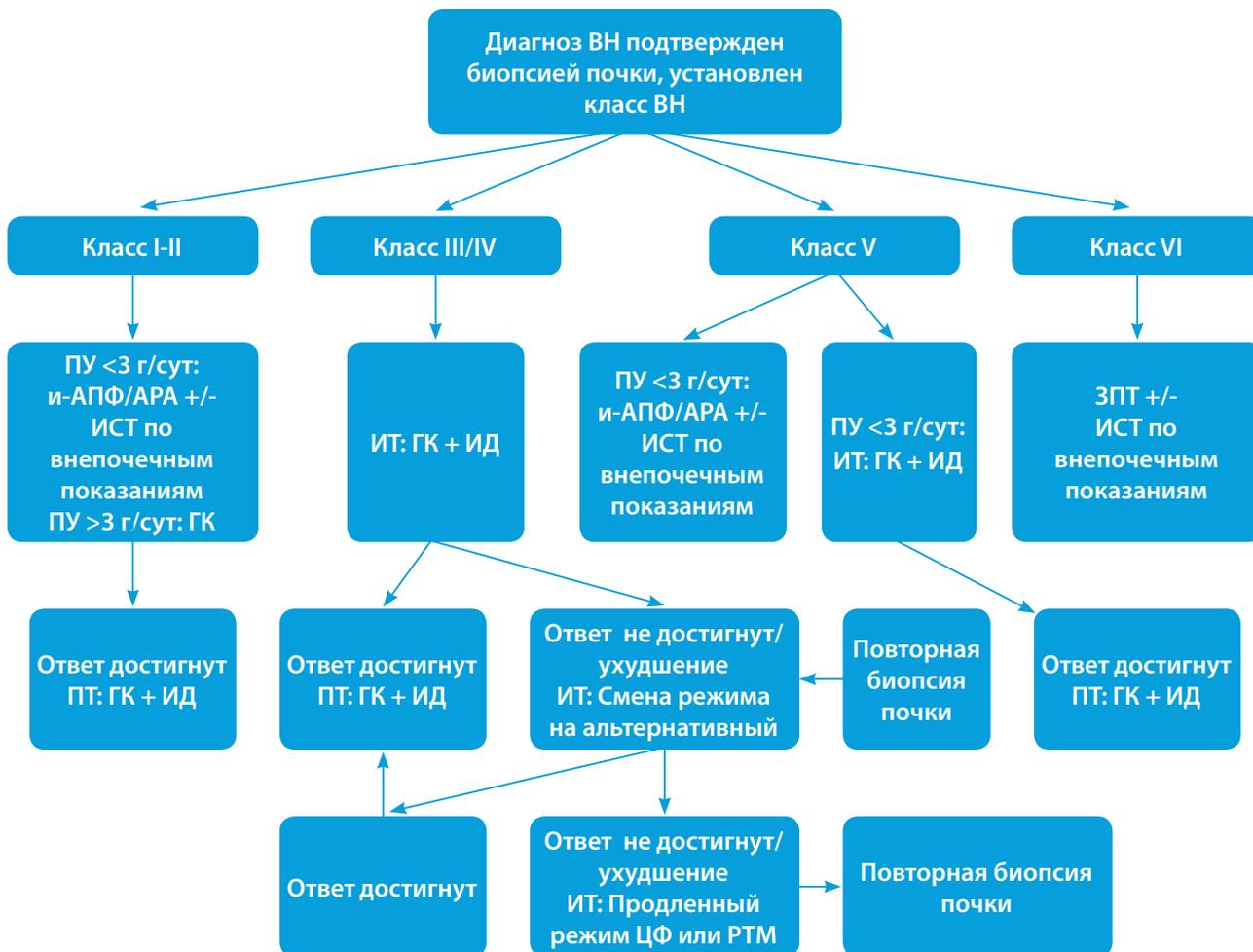
С осторожностью: дыхательная недостаточность в анамнезе; нейтропения (менее 1,5 тыс/мкл), тромбоцитопения (менее 75 тыс/мкл); хронические инфекции.

Знак ** после наименования лекарственного препарата: лекарственный препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ред. от 16.04.2024)

Знак # перед наименованием лекарственного препарата: лекарственный препарат рекомендуется для применения не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема – алгоритм лечения волчаночного нефрита



ВН – волчаночный нефрит; ПУ – протеинурия; и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ГК – глюкокортикоиды; ИТ – инициальная терапия; ИД – иммунодепрессанты; ПТ – последующая терапия; РТМ – ритуксимаб

Приложение В. Информация для пациента

Что такое волчаночный нефрит?

Волчанка представляет собой «аутоиммунное» заболевание, это означает, что иммунная система, в норме защищающая организм от различных инфекций и других воздействий, работает против собственных органов и тканей. Системная красная волчанка (СКВ) – форма волчанки, которая может поражать кожу, суставы, почки, головной мозг и другие органы и может представлять угрозу для жизни. Поражение почек при СКВ называется волчаночным нефритом. При волчаночном нефрите иммунная система атакует почки, вызывая воспаление (отек или образование рубцов) в мельчайших сосудах почек, образующих так называемый «клубочек», и осуществляющих фильтрацию жидкости и продуктов обмена веществ.

В чем причина волчаночного нефрита?

Причина болезни пока не установлена. Определенную роль в развитии заболевания могут играть генетическая предрасположенность и такие факторы воздействия внешней среды как бактерии, вирусы, химические вещества, загрязнение воздуха. Волчанкой могут болеть и мужчины и женщины любого возраста, но около 90% больных – молодые женщины.

Какие симптомы волчаночного нефрита?

Волчаночный нефрит может вызывать множество симптомов, у разных людей эти симптомы могут значительно отличаться. Основные проявления и симптомы следующие:

- **Кровь в моче (гематурия):** повреждение почечных клубочков может приводить к появлению красных кровяных телец (эритроцитов) в моче, при этом моча, в зависимости от количества эритроцитов, может быть окрашена в розовый или коричневатый цвет.
- **Белок в моче (протеинурия):** повреждение почечных клубочков может приводить к появлению белка в моче, при большом количестве белка моча может стать пенистой.
- **Отеки:** если белок теряется с мочой и его содержание в крови снижается, а почки не могут выводить избытки жидкости из организма, появляются отеки – обычно ног и лица, иногда живота, туловища и рук.
- **Прибавка в весе:** из-за задержки жидкости с отеками увеличивается вес.
- **Повышение артериального давления (гипертензия):** повреждение почек может вызывать нарушение регуляции артериального давления.

Какие обследования нужны при подозрении на волчаночный нефрит?

Врач должен выяснить историю заболевания, провести осмотр и назначить обследования:

- Анализ мочи, чтобы определить наличие белка и эритроцитов
- Анализы крови
 - Клинический анализ крови, чтобы определить уровень гемоглобина и количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови
 - Биохимический анализ крови, чтобы определить уровень белка, креатинина, холестерина и других веществ
 - Расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), чтобы определить, нарушена ли основная функция почек – способность фильтровать кровь и выводить воду и продукты обмена веществ
 - Анализы на антиядерные антитела и другие специальные иммунологические показатели
- Биопсия почки, чтобы исследовать под микроскопом крошечный кусочек почечной ткани, определить тяжесть повреждения и подобрать необходимое лечение

Какое лечение проводится при волчаночном нефрите?

При волчаночном нефрите применяют препараты, подавляющие работу иммунной системы, в зависимости от тяжести заболевания используют различные сочетания следующих препаратов:

- Гидроксихлорохин (плаквенил)
- Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон)
- Иммуносупрессанты (циклофосфамид, микофенолаты и другие препараты)
- Кроме того, применяют методы, действующие на симптомы заболевания:
- Диета
- Мочегонные препараты
- Гипотензивные препараты
- Нефропротекторы

Глюкокортикоиды и иммуносупрессанты: Эти препараты используются для того, чтобы уменьшить активность иммунной системы и приостановить ее повреждающее действие на почки.

Нефропротекторы: Эти препараты, снижающие артериальное давление, также уменьшают потери белка с мочой и замедляют развитие почечной недостаточности.

Мочегонные средства: Эти препараты выводят лишнюю жидкость из организма и помогают уменьшить отека, а также способствуют снижению артериального давления.

Диета: Чтобы уменьшить отеки и снизить артериальное давление нужно ограничение потребления натрия, то есть поваренной соли. При приеме кортикостероидов нужно также ограничить потребление

углеводов, чтобы избежать прибавки в весе и развития сахарного диабета.

Какие побочные эффекты вызывает лечение волчаночного нефрита?

У каждого из применяемых препаратов имеются свои известные побочные эффекты. В большинстве случаев их можно предотвратить. У женщин детородного возраста выбор препаратов проводится с учетом их влияния на функцию яичников.

Какой прогноз при волчаночном нефрите?

В большинстве случаев прогноз благоприятный, но многим пациентам необходимо принимать лекарственные препараты в течение длительного времени (ряда лет или даже десятков лет), и даже при

отсутствии обострений необходимо регулярное наблюдение специалиста и контроль лабораторных показателей.

Что произойдет, если из-за волчаночного нефрита разовьется почечная недостаточность?

Если несмотря на лечение почки не смогут выполнять свою функцию, проводится лечение диализом или трансплантация почки, также как это делается при любых других заболеваниях почек. Множество пациентов с СКВ перенесла трансплантацию почки. Препараты, которые используются для предотвращения отторжения трансплантата – это те же препараты, которые применяют для лечения волчаночного нефрита, рецидивы волчаночного нефрита в трансплантате развиваются крайне редко.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

1. Название на русском языке: Международные классификационные критерии системной красной волчанки 2019

Оригинальное название: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Источник: Arthritis & Rheumatology 2019;71(9)1400–1412. 10.1002/art.40930

Тип: Классификационные критерии

Назначение: Диагностика системной красной волчанки

Содержание:

Обязательным критерием диагностики СКВ является выявление у пациента когда-либо в жизни антиядерных антител (антинуклеарного фактора/АНФ) в титре $\geq 1:80$ на HEp-2 клетках или эквивалентный положительный тест.

При наличии данного критерия используются дополнительные критерии, каждому из которых присвоены баллы, для установки диагноза пациент должен набрать на менее 10 баллов

Дополнительные критерии:

Клинические домены	
<i>Конституциональный домен</i>	
Лихорадка	2
<i>Кожный домен</i>	
Алопеция без образования рубцов	2
Язвы полости рта	2
Подострая кожная или дискоидная волчанка	4
Острая кожная волчанка	6
<i>Артритический домен</i>	
Синовиит как минимум 2 суставов, или болезненность не менее 2 суставов, или утренняя скованность не менее 30 минут	6
<i>Неврологический домен</i>	
Делирий	2
Психоз	3
Судороги	5
<i>Домен серозитов</i>	
Выпот в плевральных полостях или в перикарде	5
Острый перикардит	6
<i>Гематологический домен</i>	
Лейкопения	3
Тромбоцитопения	4
Аутоиммунный гемолиз	4
<i>Почечный домен</i>	
Протеинурия $>0,5$ г/сутки	4
Класс II или V волчаночного нефрита	8
Класс III или IV волчаночного нефрита	10
Иммунологические домены	
<i>Домен антифосфолипидных антител</i>	
Антитела к кардиолипину IgG >40 GPL или к $\beta 2$ ГП1 >40 Ед или Волчаночный антикоагулянт	2
<i>Домен белков комплемента</i>	
Низкий C3 или низкий C4	3
Низкий C3 и низкий C4	4
<i>Домен высокоспецифичных антител</i>	
Антитела к двуспиральной ДНК	6
Анти Sm антитела	6

Пояснения:

- Критерий не учитывается, если ему имеется объяснение, более вероятное, чем наличие СКВ
- Для присвоения баллов достаточно выявления критерия однократно, и не обязательно одновременно с другими критериями
- Необходимо, чтобы хотя бы один из критериев был клиническим
- Дополнительные критерии состоят из 2 групп доменов.
- Если имеется несколько критериев из одного домена, учитывается только тот, который соответствует наибольшему количеству баллов

2. Название на русском языке: Индекс активности системной красной волчанки SLEDAI 2000

Оригинальное название: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000

Источник: J Rheumatol 2002;29:288-291

Тип: Индекс

Назначение: Оценка активности системной красной волчанки

Содержание:

Балл	Проявление	Определение
8	Эпилептический приступ	Недавно возникший (последние 10 дней). Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять нормальные действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уремией или лекарственными препаратами
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими проявлениями, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум 2 из следующих признаков: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Исключить метаболические, инфекционные и лекарственные воздействия.
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу или на сетчатке, включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит. Исключить случаи подобных изменений при гипертензии, инфекции и лекарственных воздействиях.
8	Расстройства со стороны черепно-мозговых нервов	Впервые возникшая чувствительная или двигательная невропатия черепно-мозговых нервов, включая головокружение, развившееся вследствие СКВ.
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее. Исключить таковое вследствие атеросклероза или гипертензии.
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты и геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	Артрит	Более 2 пораженных суставов с признаками воспаления (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем креатинфосфокиназы/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в поле зрения. Исключить мочекаменную болезнь, инфекционные и другие причины
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление белка в моче в количестве >0,5 грамм в сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в поле зрения. Исключить инфекционные причины
2	Высыпания	Новые или продолжающиеся высыпания на коже воспалительного характера

2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности СКВ
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности СКВ
2	Плеврит	Боль в грудной клетки с шумом трения плевры, или выпотом, или утолщение плевры вследствие СКВ
2	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое подтверждение перикардита
2	Низкий уровень комплемента	Снижение СН50, С3 или С4 ниже границы нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38°C. Исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток/мм ³
1	Лейкопения	<3000 клеток/мм ³ Исключить лекарственные причины
Общий балл (сумма баллов отмеченных проявлений)		

Пояснения:

Обвести балл, соответствующий проявлению, имевшему место на момент осмотра или в течении 10 предшествовавших осмотру дней, и суммировать отмеченные баллы.

3. Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала общей оценка состояния пациента врачом

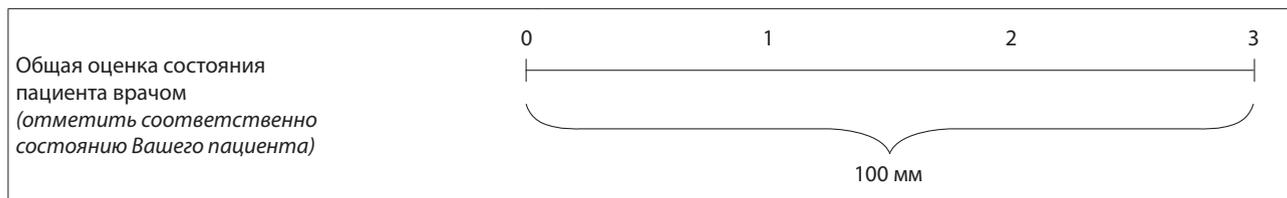
Оригинальное название: Physician's Global Assessment (PGA) Visual Analogue Scale

Источник: N Engl J Med. 2005;353(24):2550-2558 (Supplementary Appendix)

Тип: Шкала оценки

Назначение: общая оценка состояния пациента

Содержание (шаблон):



Содержание (ключ):

