



**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ  
С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ:  
КОРОТКО О ГЛАВНОМ**

**Чиж К.А.,**

**кандидат медицинских наук доцент**

**Резюме**

За последние годы накопилась новая информация по подходам к ведению пациентов с волчаночным нефритом. Этому способствовали исследования в изучении патогенеза люпус-нефрита, а также данные клинических испытаний и анализ сообщений из отдельных центров. Полученные результаты привели к обновлению руководства по лечению волчаночного нефрита, подготовленного совместно экспертами EULAR и ERA-EDTA в 2012 г. В новом руководстве 2019 г. более четко прописаны терапевтические схемы, определены дозировки глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных лекарственных

ных средств, указана зависимость проводимого лечения от морфологических вариантов нефрита. Указаны современные подходы к лечению резистентных форм заболевания, при наличии антифосфолипидного синдрома, при беременности.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, нефробиопсия, нефротический синдром, иммуносупрессанты, глюкокортикостероиды

### **Введение**

Лечение лиц с волчаночным гломерулонефритом является сложной проблемой, требующей участия врачей разных специальностей, как минимум, ревматолога, нефролога и морфолога. Не назначенное своевременно или неадекватное лечение может привести к прогрессированию изменений в почечной ткани и развитию поздних стадий хронической болезни почек. Кроме того, наличие длительно сохраняющегося активного иммуновоспалительного процесса в почках, сопровождающееся постоянной протеинурией и/или снижением функционального состояния почек являются фактором риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы с угрозой для жизни пациента, страдающего системной красной волчанкой (СКВ). Среди лекарственных средств, используемых при волчаночном нефрите (ВН), имеются глюкокортикостероиды и различные группы иммуносупрессивных средств, которые сами по себе могут представлять опасность при их применении в отсутствии показаний или в неверных дозировках. Все эти моменты требуют постоянного внимания лечащего врача, знания современных подходов к решению этих проблем и знакомства с опытом использования новых терапевтических средств. Для облегчения этой задачи в 2012 г. экспертами Европейской лиги борьбы с ревматическими заболеваниями (EULAR) совместно с Европейской ассоциацией по изучению болезней почек и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (ERA-EDTA) были разработаны совместные рекомендации по ведению пациентов с ВН [1]. В 2019 г. с учетом накопленного клинического опыта, а также на основании проведенных за эти годы клинических испытаний новых лекарственных средств опубликованы обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA [2]. Целью данной работы является выделение основных положений в ведении лиц с ВН на современном этапе.

### **Диагностика волчаночного нефрита**

В современной диагностике люпус-нефрита у пациента с СКВ ключевую роль играет проведение прижизненной чрескожной пункционной биопсии почки. Показанием к её выполнению являются обнаружение протеинурии (в общем анализе мочи, в суточной моче, при расчете соотношения белок/креатинин в разовой порции мочи), особенно выше 0,5 г/сутки (г/л), наличие изменений в мочевом осадке (гематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия, не связанная с инфекционным процессом в мочевых путях), необъяснимое другими причинами нарушение функционального состояния почек, проявляющееся признаками азотемии и снижением показателя ско-

рости клубочковой фильтрации (СКФ) или же тем или иным сочетанием указанных признаков. Выполнение нефробиопсии с последующим морфологическим исследованием с помощью световой, иммунофлюоресцентной, а в ряде случаев и электронной, микроскопии позволяет уточнить гистологический класс ВН согласно классификации Международного общества нефрологов/Общества почечной патологии (ISN/RPS) 2003 г., выработать подходящую терапевтическую схему и оценить прогноз [3]. Также проведение этой инвазивной диагностической процедуры помогает в проведении дифференциального диагноза – исключении поражения почек на фоне вторичного или первичного антифосфолипидного синдрома, артериальной гипертензии, первичного гломерулонефрита, тубулоинтерстициального нефрита, диабетической нефропатии, амилоидоза почек и т.д. [4].

### **Лечение волчаночного нефрита**

**Цели лечения.** Основными показателями, на которые следует ориентироваться практическому врачу при ведении пациентов с ВН, являются СКФ и степень выраженности протеинурии.

Согласно последним рекомендациям основной целью лечения следует считать длительную стабилизацию функции почек. При этом к 3-му месяцу проводимой терапии должно отмечаться снижение протеинурии, достигающее к 6-му месяцу 50% уровня от исходного (частичный клинический ответ). Через год лечения суточная протеинурия должна составлять менее 0,5-0,7 г (полный клинический ответ) [5].

Лицам с исходным нефротическим уровнем белка в моче для достижения полного клинического ответа могут потребоваться дополнительные 6-12 месяцев лечения. В связи с более медленным снижением протеинурии у этих пациентов отсутствует необходимость в быстром переходе к другим лекарственным средствам индукционной терапии [6].

В обновленных рекомендациях отсутствуют четкие указания на целевые значения показателя СКФ. При эффективном лечении функциональное состояние почек должно улучшаться или, по крайней мере, находиться в стабильном состоянии.

**Принципы лечения.** Активное лечение с помощью иммуносупрессивных лекарственных средств проводится пациентам, у которых при морфологическом исследовании нефробиоптатов выявлены 3 (очаговый пролиферативный), 4 (диффузный пролиферативный) или 5 (мембранозный) класс ВН. В ряде случаев отмечается комбинация 3 или 4 классов с 5 классом.

Пациентам с «чистым» ВН 5 класса иммуносупрессивное лечение рекомендуется при наличии протеинурии нефротического уровня или сохраняющейся протеинурии свыше 1 грамма в сутки, несмотря на оптимальное использование блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Хотя ВН 2 морфологического класса обычно не требует применения иммуносупрессивной терапии, при наличии значительной протеинурии необходима переоценка гистологических данных.

Лечение активного ВН делится на индукционное и поддерживающее.

**Индукционная терапия.** У пациентов с 3 или 4 классом ВН средствами индукционного лечения первой линии являются микофенолата мофетил/микофеноловая кислота (ММФ/МФК) и внутривенное введение циклофосфамида в низких дозах. Эти лекарственные средства применяются в сочетании с глюкокортикостероидами. Рекомендуемая целевая доза ММФ изменена до 2-3 грамм в сутки (МФК 1,44-2,16 грамм в сутки). Внутривенное введение циклофосфамида рекомендуется в низких дозах – по 500 мг каждые 2 недели, всего 6 раз. Дозировка может корректироваться в зависимости от эффективности, переносимости, наличия побочных эффектов.

При «чистом» 5 классе ВН рекомендуются те же варианты первой линии индукционной терапии. У лиц с наличием неблагоприятных клинических или гистологических прогностических факторов возможно внутривенное введение высоких доз циклофосфамида – 0,5-0,75 г/м<sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 месяцев [7,8].

Согласно последним рекомендациям следует использовать более низкие начальные дозы глюкокортикостероидов ( $\leq 0,5$  мг/кг/сут), поскольку их эффективность сравнима с более высокими дозировками. В зависимости от активности ВН общая доза метилпреднизолона для внутривенного введения должна составлять от 500 до 2500 мг, а начальная доза преднизолона для приема внутрь от 0,3 до 0,5 мг/кг/сут и постепенно снижаться до  $\leq 7,5$  мг в сутки через 3-6 месяцев [9].

Альтернативными вариантами первой линии индукционной терапии являются ингибиторы кальциневрина (особенно такролимус и циклоспорин А), в виде монотерапии или в комбинации с ММФ/МФК. Особенно эффективными они могут быть у пациентов с протеинурией нефротического уровня [10].

Всем пациентам с ВН при отсутствии противопоказаний рекомендован прием гидроксихлорохина в дозе не более 5 мг/кг и ежегодном осмотре офтальмолога. При СКФ  $< 30$  мл в минуту дозу гидроксихлорохина следует снижать вдвое.

**Поддерживающая терапия.** После получения адекватного ответа на начальное лечение необходим переход на поддерживающую иммуносупрессивную терапию в виде ММФ/МФК или азатиоприна. Среди пациенток, планирующих беременность, азатиоприн является предпочтительным средством для контроля активности заболевания [11,12].

Согласно длительным наблюдениям обострения ВН развиваются в течение 5-6 лет от начала лечения. В связи с этим рекомендуется не прекращать иммуносупрессивную терапию до стойкого достижения полной ремиссии ВН. Прекращение лечения следует осуществлять постепенно, сначала снижая дозу глюкокортикостероидов, а затем иммунодепрессантов. Вместе с тем, пациенты должны продолжать длительное лечение гидроксихлорохином.

У пациентов с «чистым» 5 классом ВН в качестве поддерживающего лечения можно применять ингибитор кальциневрина в самой низкой эффективной дозе и после оценки риска нефротоксичности.

**Отсутствие ответа на лечение/резистентное заболевание.** Используются любое из лекарственных средств первой линии (ММФ/МФК, циклофосфамид или ингибиторы кальциневрина) как в виде монотерапии, так и «многочелевой» терапии. При отсутствии ответа на лечение ВН можно применять ритуксимаб (по 1000 мг каждые 14 дней) в качестве монотерапии или дополнительной терапии [13].

**Дополнительное лечение.** В качестве антипротеинурического и антигипертензивного средства пациентам с ВН рекомендуется прием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (при отсутствии беременности). Рекомендуются вакцинации, особенно против гриппа и *Streptococcus pneumoniae*. Пациенты с ВН должны избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с их потенциально нефротоксичным действием [14].

Использование статинов базируется на оценке липидного статуса и наличии других сердечно-сосудистых факторов риска.

Профилактика остеопороза в виде нефармакологических (упражнения, поддержание нормального веса) и фармакологических методов (пищевые добавки, антирезорбтивные средства).

Профилактика тромбозов низкими дозами ацетилсалициловой кислоты у пациентов с профилями высокого риска антител к фосфолипидам и риском кровотечения.

В качестве дополнительного лечебного средства можно рассматривать применение белимумаба.

### **Мониторинг волчаночного нефрита**

Пациенты с ВН должны периодически проходить обследование в специализированных центрах. При каждом посещении необходимо исследовать уровень протеинурии (суточной, в общем анализе мочи, в разовой порции мочи с расчетом соотношения белок/креатинин) и мочевого осадок, являющихся предикторами обострения. Также следует контролировать титры С3 и С4 компонентов комплемента и антител к двухцепочечной ДНК в сыворотке крови, а также рассчитать показатель СКФ.

У лиц с отсутствием ответа на проведенное иммуносупрессивное лечение или для дифференциации продолжающейся гистологической активности и необратимого повреждения почечной ткани можно рассматривать возможность проведения биопсии почки. Протокол повторной нефробиопсии может потребоваться для определения перехода к другому гистологическому классу, изменений активности или необходимости продолжения лечения [15].

### **Ведение волчаночного нефрита в терминальной стадии хронической почечной недостаточности**

Пациентам с ВН, у которых развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности показаны все методы почечно-заместительной терапии, однако более предпочтительным является трансплантация почки в связи с более высокой выживаемостью. Трансплантация рекомендована пациентам с отсутствием клинических признаков волчанки не

менее 6 месяцев при наличии изолированной серологической активности [16]. При подготовке к пересадке почки необходимо измерять уровень антител к фосфолипидам в сыворотке.

#### **Антифосфолипидный синдром и волчаночный нефрит**

При наличии нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, рекомендуется лечение антиагрегантами/антикоагулянтами в сочетании с приемом гидроксихлорохина. Также можно использовать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поскольку они способствуют замедлению прогрессирования заболевания [17].

#### **Волчаночный нефрит и беременность**

К беременности могут готовиться пациентки с отсутствием активного ВН. В течение 6 месяцев до наступления беременности уровень протеинурии не должен превышать 0,5 г/сут. В течение этого же срока нельзя использовать ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, противопоказанные в первом триместре беременности [18].

Во время беременности и кормления грудью могут применяться в безопасных дозах такие лекарственные средства как преднизолон, азатиоприн, ингибиторы кальциневрина и гидроксихлорохин.

Рекомендуется отмена ММФ/МФК за 3-6 месяцев до зачатия для оценки эффективности и переносимости альтернативных иммуносупрессивных средств.

При обострении ВН во время беременности и отсутствия эффекта от средств с приемлемым профилем безопасности, рекомендуется проведение консилиума заинтересованных специалистов для выработки дальнейшей тактики ведения.

С целью снижения риска развития преэклампсии может применяться ацетилсалициловая кислота.

#### **Ведение пациентов детского возраста**

Диагностика, лечение (с использованием педиатрических доз) и наблюдение за детьми с ВН не отличаются от таковых у взрослых пациентов. С целью обеспечения постоянного соблюдения режима лечения и оптимизации долговременных результатов можно разработать переходную программу для подростков [19].

#### **Литература**

1. 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):1771-82.
2. 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;79:713-23.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30.

4. 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):789-96.

5. 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.

6. 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(4):688-97.

7. 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(1):235-42.

8. 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(4):557-68.

9. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-14.

10. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft W.F. 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(1):219-31.

11. Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus.* 2018;27(5):722-27.

12. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95.

13. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):118-26.

14. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, et al. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? A critical appraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):521-25.

15. Narváez J, Riese M, Gomà M, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine.* 2017;96(24):e7099.

16. 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):240-7.

17. Yue C, Li G, Wen Y, et al. Early renin-angiotensin system blockade improved shortterm and longterm renal outcomes in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid-associated nephropathy. *J Rheumatol.* 2018;45(5):655-62.

18. 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;76:476-85.

19. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1965-73.