

17. *Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV* / H. Hanaoka [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20. P. 86.
18. *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* / L. Andreoli [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. P. 476–485.
19. *Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study* / A. Jorge [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2019. Vol. 170. P. 240–247.
20. *Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis* / J. M. Morales [et al.] // *Transplantation.* 2019. Vol. 103. P. 481–486.

К. А. Чиж

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

Современные подходы к лечению волчаночного нефрита (ВН) учитывают рекомендации 2012 г. экспертов Европейской лиги борьбы с ревматическими заболеваниями (EULAR — European League against Rheumatism) совместно с Европейской ассоциацией по изучению болезней почек и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (ERA-EDTA — European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), модифицированные в 2019 г., а также «Клинические практические рекомендации по лечению гломерулярных болезней» 2021 г., предложенные Инициативой по Улучшению Глобальных Исходов при Заболеваниях Почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) [1–3]. Терапия ВН во многом зависит от его морфологического класса, определяемого согласно классификации Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society — ISN/RPS) 2003 г. [4]. Проект «Клинических практических рекомендаций по лечению волчаночного нефрита», разработанный KDIGO и вынесенный на обсуждение мирового медицинского сообщества в марте 2023 г., придал новый импульс к разработке терапевтических схем ВН в зависимости от его морфологического варианта.

Ведение пациентов с I или II классом ВН

У пациентов с I или II классом ВН обычно сохранена нормальная функция почек и имеется незначительная протеинурия, а иногда и микрогематурия. В этой ситуации не требуется назначения специфической иммуносупрессивной терапии за исключением случаев лечения экстраренальных проявлений СКВ.

Присутствие у пациентов с I или II гистологическим классом протеинурии нефротического уровня (нефротического синдрома) может свидетельствовать

о наличии волчаночной подоцитопатии. Диагноз подтверждается путем демонстрации диффузного сглаживания подоцитов при электронной микроскопии. Клинически и гистологически эти пациенты сходны с болезнью минимальных изменений или фокально-сегментарным гломерулосклерозом, часто отвечая на лечение глюкокортикоидами (ГК) [5]. В отсутствие рандомизированных клинических испытаний, данные наблюдений показали, что более 90 % пациентов, получавших монотерапию ГК, достигали ремиссии в среднем за 4 недели лечения. Вероятно, существует значительный риск рецидива после снижения дозы ГК. Хотя оптимальная продолжительность лечения остается неизвестной, рекомендуется поддерживающая терапия низкими дозами ГК в сочетании с аналогами микофеноловой кислоты (АМФК), азатиоприном или ингибиторами кальциневрина (ИКН), особенно при наличии рецидивов в анамнезе (рис. 1).

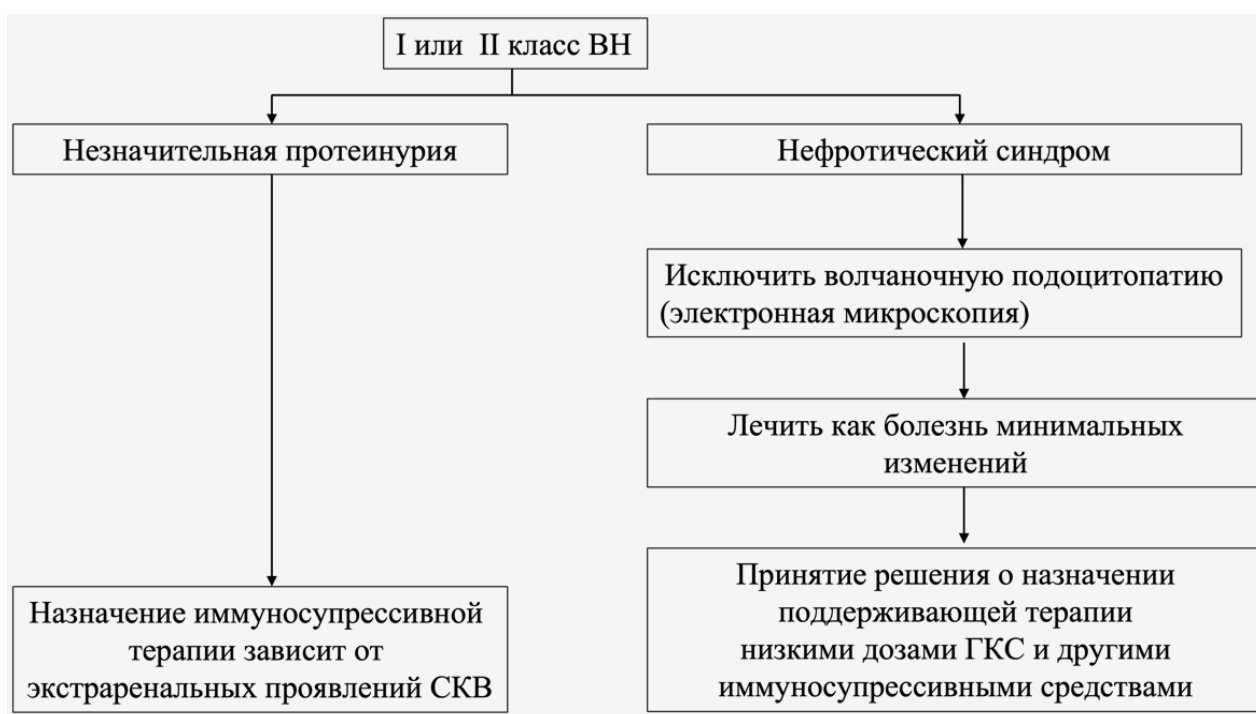


Рис. 1. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с волчаночным нефритом I или II класса

Ведение пациентов с III и IV классом В

ВН III и IV класса являются тяжелыми вариантами, которые при отсутствии своевременного применения эффективных терапевтических режимов приводят к острому повреждению почек с необратимой потерей нефронов. Тяжелый ВН является важной, однако поддающейся лечению, причиной заболеваемости и смертности пациентов во многих странах мира. Достижения в терапии привели к повышению её эффективности и снижению частоты побочных эффектов, которые могут быть обусловлены самим заболеванием или токсич-

ностью лекарственных препаратов. Попытки уменьшить побочные эффекты лекарств, особенно вызванные ГК и циклофосфамидом (ЦФ), оказались весьма успешными. Несмотря на потенциальную токсичность, связанную с лечением, преимущества лечения пролиферативного ВН явно перевешивают его потенциальный вред. III и/или IV класс ВН является агрессивным состоянием, требующим быстрой и эффективной терапии с целью уменьшения продолжающегося повреждения и разрушения жизнеспособных нефронов. Иммуносупрессивная терапия нацелена на активные воспалительные поражения в гистопатологии почек, в отличие от хронических поражений, степень выраженности которых обуславливает стадию ХБП и долгосрочный прогноз в отношении почек.

Индукционная терапия III и IV класса ВН

Выбор начального лечения III или IV класса ВН связан с индивидуальной оценкой баланса между пользой и риском и основывается на данных о краткосрочном ответе и долгосрочной эффективности и безопасности, потенциальных побочных эффектах, включая инфекции и кумулятивную токсичность, влияние лечения на качество жизни, а также факторы, имеющие отношение к опыту пациента и его приверженности к лечению.

Показатели выживаемости пациентов и почек при ВН III или IV класса постоянно улучшаются, начиная с 1970-х годов, что связывали сначала с использованием ГК, а затем после, принятия комбинированных иммуносупрессивных режимов, с ЦФ или АМФК ± ИКН или белимумабом в качестве стандартной терапии [6, 7].

ГК остаются неотъемлемым компонентом начальной терапии III или IV класса ВН с учетом их противовоспалительного и иммунодепрессивного действия. Добавление других иммунодепрессантов связано с более низкой частотой рецидивов и улучшением долгосрочной выживаемости почек по сравнению с лечением только ГК. Комбинированные иммуносупрессивные режимы также способствуют минимизации дозы ГК, тем самым снижая их побочные эффекты (рис. 2).

На начальном этапе лечения активного ВН после короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном при улучшении как почечных, так и внепочечных проявлений заболевания может быть рассмотрена схема снижения доз ГК (табл. 4). ГК используются во всех современных схемах лечения ВН. Эти препараты обладают как иммунодепрессивным, так и противовоспалительным действием и обеспечивают быстрый эффект на часто наблюдающееся у пациентов с III и IV классом выраженное обширное воспаление почечной ткани. Такая схема необходима, поскольку иммуносупрессивные эффекты ЦФ, АМФК, ИКН или терапии, направленной на В-лимфоциты, проявляются лишь спустя неко-

торое время. Дозировка, схема постепенного снижения и продолжительность приема ГК существенно различаются среди клиницистов и в значительной степени зависят от опыта и компетенции лечащего врача. Примеры схем назначения ГК приведены в табл. 1.

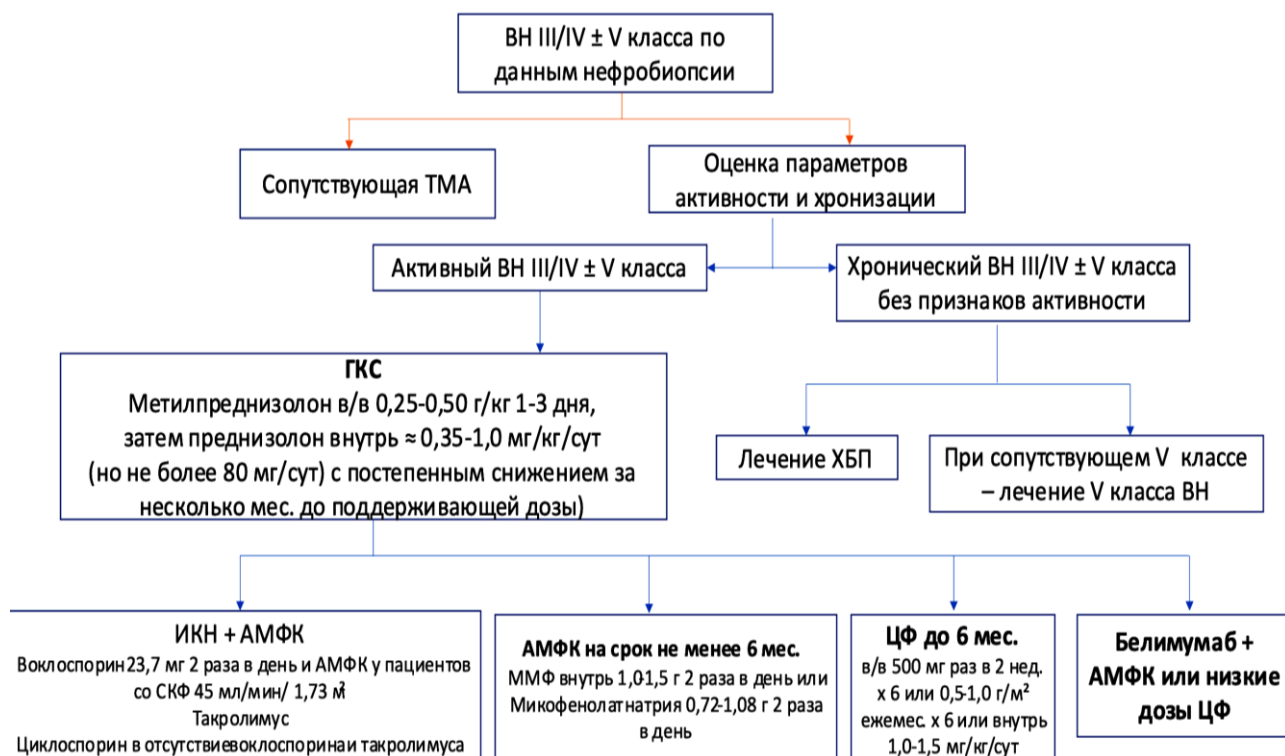


Рис. 2. Рекомендуемый подход для начальной терапии активного люпус-нефрита III/IV класса: ИКН — ингибиторы кальциневрина; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; в/в — внутривенно; МФК — микофеноловая кислота; ММФ — микофенолата мофетил; ТМА — тромботическая микроангиопатия.

Необходима осторожность при применении ИКН у пациентов со значительным нарушением функции почек ввиду повышенной предрасположенности к тяжелым последствиям из-за их нефротоксичности. Уровни рСКФ, указанные на рисунке, были критериями отбора пациентов, принятыми в соответствующих клинических испытаниях

Таблица 1

Примеры схем применения глюкокортикоидов при волчаночном нефрите

	Стандартная схема	Схема с умеренными дозами	Схема с уменьшенными дозами
Внутривенные пульсы метилпреднизолона	Нет или 0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения
Суточная доза преднизолона внутрь			
0–2 неделя	0,8–1,0 мг/кг (макс. 80 мг)	0,6–0,7 мг/кг (макс. 50 мг)	0,5–0,6 мг/кг (макс. 50 мг)
3–4 неделя	0,6–0,7 мг/кг	0,5–0,6 мг/кг	0,3–0,4 мг/кг
5–6 неделя	30 мг	20 мг	15 мг

	Стандартная схема	Схема с умеренными дозами	Схема с уменьшенными дозами
7–8 неделя	25 мг	15 мг	10 мг
9–10 неделя	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
11–12 неделя	15 мг	10 мг	5 мг
13–14 неделя	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
15–16 неделя	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
17–18 неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
19–20 неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
21–24 неделя	5 мг	< 5 мг	2,5 мг
> 25 недель	< 5 мг	< 5 мг	< 2,5 мг

Роль внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в индукционной терапии изучена недостаточно, тем не менее, обычно её назначают в течение 3 суток по 500 мг (от 250 до 1000 мг/сут), особенно у пациентов с признаками быстро прогрессирующего гломерулонефрита или при наличии тяжелых внепочечных проявлений, таких как поражение центральной нервной системы или легких.

Пациентам с активным III или IV классом ВН (с наличием или отсутствием мембранозного компонента) первоначально назначаются ГК в сочетании с одним из следующих препаратов:

I. АМФК или

II. низкие дозы ЦФ внутривенно или

III. белимуаб и либо АМФК, либо низкие дозы ЦФ внутривенно или АМФК и ИКН при незначительном нарушении функции почек (например, расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] ≤ 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$).

Внутривенное введение ЦФ следует использовать в качестве начальной терапии активного ВН III и IV класса у пациентов, которые могут испытывать трудности с соблюдением режима приема внутрь. ЦФ можно принимать внутрь или вводить внутривенно в стандартной дозе (также известной как модифицированная схема Национального института здравоохранения (НИН) США или схема высоких доз) или низкой дозе (известной как режим Euro-Lupus). Дозировка и продолжительность этих схем приведены в табл. 2.

Схема, основанная на применении АМФК, является предпочтительной начальной терапией пролиферативного ВН для пациентов с высоким риском бесплодия, которые получали ранее умеренные и высокие дозы ЦФ.

В испытаниях по ММФ для начального лечения пролиферативного ВН целевая дозировка составляла 2–3 г/сут. Несколько исследований показали, что ММФ имеет краткосрочную эффективность, сравнимую с пероральным или внутривенным введением ЦФ для индукции полной и частичной ремиссии ВН. ММФ обла-

дает значительной желудочно-кишечной токсичностью, и в умеренных и высоких дозах некоторые пациенты могут плохо его переносить. В таких случаях оправдано назначение микофеноловой кислоты (МФК), покрытой кишечнорастворимой оболочкой, в дозировке 1440–2160 мг ввиду ее лучшей переносимости.

Таблица 2

Режимы дозирования циклофосфида в сочетании с глюкокортикоидами в начальной терапии активного волчаночного нефрита III/IV класса

	Внутривенное введение ЦФ (схема NIH)	Внутривенное введение ЦФ (схема Euro-Lupus)	Прием ЦФ внутрь
Циклофосфамид	в/в 0,5–1 г/м ² ежемесячно в течение 6 месяцев	в/в по 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 по эффективности касаются пациентов разных рас/этносов	Данные по эффективности касаются, главным образом, лиц европейского происхождения, меньше данных по пациентам афро-карибского, латиноамериканского, индийского и азиатского происхождения	Данные по эффективности касаются пациентов разных рас/этносов

Примечание: в/в — внутривенно; макс. — максимум; NIH — Национальный институт здоровья, США.

Начальная терапия ИКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин), может оказаться более предпочтительной у пациентов с относительно сохранной функцией почек и протеинурией нефротического уровня, связанное, возможно, с обширным повреждением подоцитов, а также при непереносимости или противопоказании АМФК или ЦФ [8].

ИКН являются мощными иммунодепрессантами из-за их ингибирования активации Т-лимфоцитов и высвобождения интерлейкина-2. Они также модулируют цитоскелет подоцитов, что приводит к уменьшению протеинурии при различных гломерулярных заболеваниях. Таким образом, использование ИКН при лечении ВН может привести к более эффективному и быстрому уменьшению протеинурии.

При рецидивирующих обострениях ВН или высоком риске прогрессирования почечной недостаточности можно рассмотреть схему тройной иммуносупрессии белимумабом с ГК и либо АМФК, либо сниженной дозой ЦФ.

В ряде ситуаций при непереносимости или высокой стоимости стандартной терапии для лечения пролиферативного ВН могут рассматриваться альтер-

нативные виды терапии, например, азатиоприн или лефлуномид в сочетании с ГК, однако это лечение может обладать меньшей эффективностью (повышенная частота обострений и/или токсичности лекарств).

В стадии разработки находятся новые биологические и небιологические методы лечения активного ВН. У пациентов с персистирующей активностью заболевания или неадекватным ответом на первоначальную стандартную терапию можно рассматривать применение Ритуксимаба.

Поддерживающая терапия люпус-нефрита III и IV класса

После завершения индукционной терапии пациентов следует переводить на поддерживающее лечение АМФК. Длительное применение АМФК в сниженных дозах уменьшает риск рецидива ВН по сравнению с азатиоприном или отсутствием лечения. АМФК сравнимы с ЦФ по эффективности снижения риска рецидива ВН, однако имеют меньший риск побочных эффектов. Отмечено более низкое значение риска неблагоприятных событий, связанных с длительным лечением АМФК по сравнению с отсутствием лечения (рис. 3).



Рис. 3. Рекомендуемая поддерживающая терапия при волчаночном нефрите класса III и IV: ИКН — ингибитор кальциневрина; АМФК — аналоги микофеноловой кислоты; ММФ — микофенолата мофетил; МФК — микофеноловая кислота

Высокоинтенсивная иммуносупрессия для начального лечения ВН проводится в течение 3–6 месяцев в зависимости от предлагаемой схемы. В конце индукционной терапии только около 10–40 % пациентов достигают полного ответа, определяемого клиническими параметрами, и примерно 20 % достигают полной гистологической ремиссии, определяемой как нулевой индекс активности при получении результатов повторной нефробиопсии. Кроме того, ВН часто рецидивирует, а рецидивы предрасполагают к дополнительному повреждению почек и прогрессированию почечной недостаточности. Поэтому необходимо постоянное лечение для консолидации первоначальных ответов, а также

предотвращения обострений заболевания. После завершения начальной терапии назначается поддерживающая иммуносупрессия АМФК.

Альтернативой АМФК является азатиоприн, в том числе у женщин, планирующих беременность.

При поддерживающей терапии ГК следует снижать до минимально возможной дозы, за исключением случаев, когда они необходимы при внепочечных проявлениях волчанки. Прекращение приема ГК может быть рассмотрено после того, как у пациентов сохраняется полный клинический почечный ответ в течение ≥ 12 месяцев.

Доза ММФ на ранней поддерживающей фазе составляет 750–1000 мг два раза в день, а МФК — примерно 540–720 мг два раза в день.

Общая продолжительность начальной и комбинированной поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН должна составлять не менее 36 месяцев.

Пациенты, получающие тройную иммуносупрессивную схему, включающую белимумаб или ИКН в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии, могут продолжать тройную иммуносупрессивную схему в качестве поддерживающей [9, 10]. Если АМФК и азатиоприн нельзя использовать для поддерживающей терапии, можно рассмотреть возможность применения ИКН, мизорибина или лефлуномида (табл. 3).

Таблица 3

Схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов с волчаночным нефритом

Схемы поддерживающей иммуносупрессии	Низкие дозы ГК и					
	АМФК	Азатиоприн	Белимумаб и АМФК или азатиоприн	ИКН и АМФК	ИКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин)	Мизорибин
Комментарии	Более предпочтительное лечение, основанное на богатой доказательной базе; ниже частота обострений, чем при применении азатиоприна в качестве поддерживающей терапии	Низкая стоимость; безопасность при беременности	Эффективность и безопасность при применении белимумаба показана в исследовании BLISS-LN и открытых испытаниях	Эффективность и безопасность при применении воклоспорина показана в исследовании AURORA 1 и AURORA 2	Такролимус и циклоспорин безопасны при беременности; в отношении применения воклоспорина при беременности данных недостаточно	Опыт применения в основном у японских пациентов

Ведение пациентов с V классом волчаночного нефрита

На V морфологический класс приходится 5–10 % всех случаев ВН. Данные по клиническому ведению основаны на очень небольшом количестве РКИ с малыми размерами выборки, анализе объединенных данных и обсервационных исследований. При длительном наблюдении у 10–30 % пациентов с V классом ВН и нефротической протеинурией прогрессирует почечная недостаточность. Поскольку тяжелая протеинурия обычно не проходит спонтанно, как это может отмечаться при первичной мембранозной нефропатии, а тяжелая протеинурия увеличивает частоту сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, клинически оправданным является активное иммуносупрессивное лечение пациентов V класса с протеинурией нефротического уровня (нефротическим синдромом) оправдано. Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым V классом ВН представлен на рис. 4.

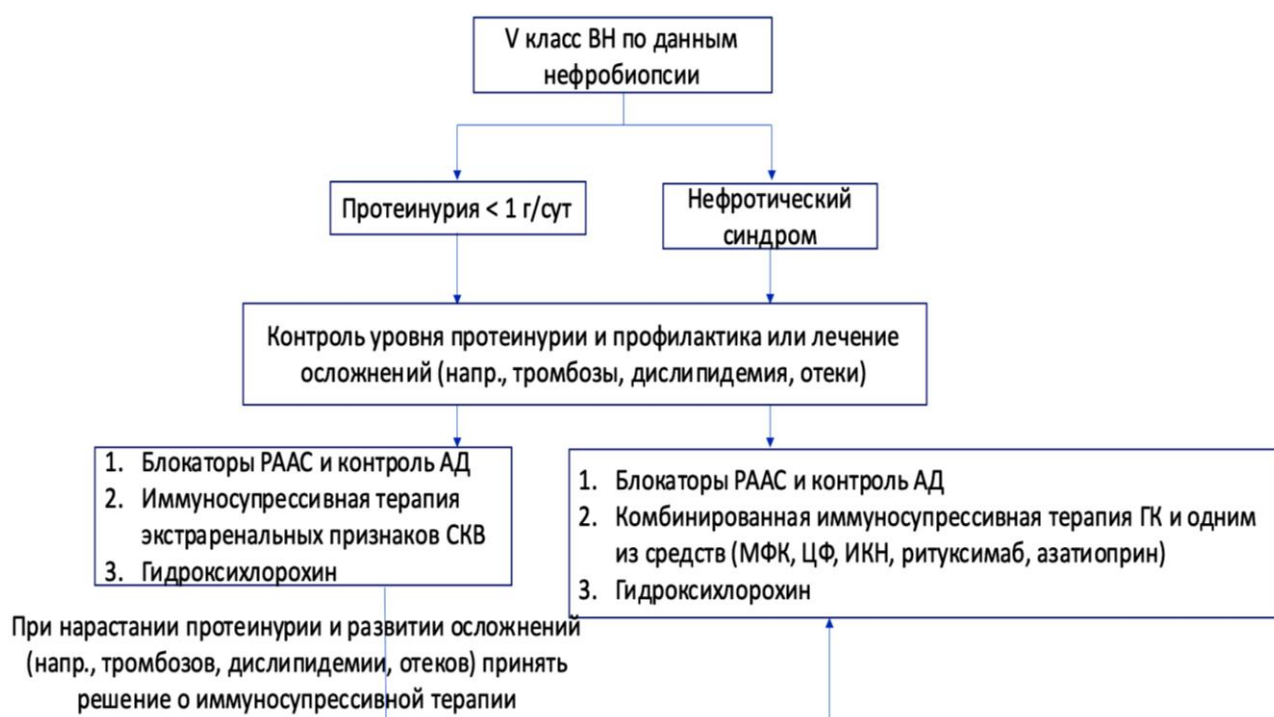


Рис. 4. Ведение пациентов с V классом волчаночного нефрита

В дополнение к общим методам снижения содержания белка в моче, таким как ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и тщательный контроль артериального давления, ММФ является средством выбора для лечения пациентов с классом V и протеинурией нефротического уровня [11]. В случае его неэффективности для индукции стойкой ремиссии предлагается использовать ЦФ в течение ≤ 6 месяцев, но также можно попробовать длительное применение ИКН или ритуксимаба, если пациент ранее длительно получал ЦФ или не хочет принимать лекарство в связи с его токсическими эффектами [12]. У лиц с со-

храняющейся, несмотря на лечение, протеинурией следует рассмотреть соответствующие меры по профилактике венозных тромбозов.

Заключение

Выбор лечения во многом зависит от гистологического класса нефрита, показателей активности воспалительных проявлений и степени хронических необратимых изменений в почечной ткани, прежде всего в клубочках почек. В лечении используются средства патогенетической (иммуносупрессанты), адьювантной терапии и симптоматические лекарственные препараты. В данном обзоре обозначены лишь основные моменты терапии ВН. В настоящее время идет активное изучение эффективности и безопасности применения при ВН большого количества, так называемых, средств биологической терапии. До конца не изучена роль в лечении обострений сеансов плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина. Все это, а также возможное использование новых средств «базисной» терапии ВН, нам предстоит уточнить в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *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* / G. K. Bertias [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71 (11). P. 1771–82.
2. *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* / A. Fanouriakis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 713–23.
3. *Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней* // *Нефрология и диализ.* 2022. № 24 (4). С. 577–874.
4. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited* / J. J. Weening [et al.] // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65 (2). P. 521–30.
5. *Lupus Podocytopathy: an overview* / N. Oliva-Damaso [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019. Vol. 26. P. 69–375.
6. *Clinical analysis of multi-target treatment for complex lupus nephritis* / F. Ye [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* 2022. Vol. 14. P. 687–692.
7. *Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis* / R. Furie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 117–1128.
8. *POS0186 Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year AURORA 2 Continuation Study* / A. Saxena [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2022. Vol. 81. P. 325.
9. *Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis* / H. Zhang [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28. P. 3671–3678.
10. *Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center* / K. Karasawa [et al.] // *Rheumatol. Int.* 2018. Vol. 38. P. 2271–2277.

11. *Pilot 24-month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome* / D. Y. Yap [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. 2012. Vol. 17. P. 352–357.

12. *Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study* / N. Chavarot [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. e7429.

И. А. Шоломицкая-Гулевич, Н. В. Капралов, В. И. Курченкова

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: ВЗГЛЯД ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

В последнее время проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) при беременности становится все более обсуждаемой. Как известно, эта патология преимущественно индустриально развитых стран и, главным образом, городского населения. Болезнь может проявиться в любой период жизни, однако пик заболевания приходится, как правило, на молодой репродуктивный возраст, когда создаются семьи и планируется рождение детей. Клиническими и экспериментальными исследованиями было показано, что ВЗК при беременности может привести к тяжелым осложнениям таким, как самопроизвольное патологическое прерывание беременности, мертворождение, невынашивание беременности, аномалии развития плода и другие. К сожалению, в этот период несмотря даже на значительный риск ухудшения своего состояния, одна часть пациенток может прекратить все виды терапии, а другая отказаться от возможности стать матерью, а ведь отказ от материнства может быть тяжелой семейной и личной проблемой, которая негативно влияет на общее качество жизни в будущем.

С другой стороны, эта проблема имеет и социальный аспект, связанный с повышением расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными, а часто неоднократными госпитализациями не только во время беременности, но и в послеродовой период. В связи с этим основными задачами при подготовке к беременности являются достижение как можно длительной ремиссии заболевания, контроль болезни в период зачатия, а также отмена, по возможности, максимального количества лекарственных средств до зачатия, обладающих тератогенным и эмбриотоксическим действием, учитывая их кумулятивный эффект и длительный период полувыведения. Поэтому акушер-гинеколог должен согласовывать свои действия с врачом-гастроэнтерологом, начиная от прегра-видарной подготовки и заканчивая периодом лактации.

Причиной репродуктивных неудач при ВЗК может быть и то, что нередко женщины, зная о своей беременности, прекращают прием некоторых противо-