

Разработчик:
Научное общество нефрологов России,
Ассоциация нефрологов России

**Национальные рекомендации
«Диагностика и лечение нефрита при
системной красной волчанке».**

«Утверждено»
18 декабря 2014 г.

2014 г. Москва

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. - профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО, в.н.с. отдела нефрологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессор

Захарова Е.В. – заведующая 24 нефрологическим отделением ГБУЗ "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина", доцент кафедры нефрологии ФПДО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования", к.м.н.

Коротчаева Ю.В. – с.н.с. отдела нефрологии НИЦ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, к.м.н

Сокращения:

СКВ – системная красная волчанка
ВН – волчаночный нефрит
АД- артериальное давление
ЛС – лекарственные средства
АТ - антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
БПВН – быстро прогрессирующий волчаночный нефрит
ЦНС – центральная нервная система
ОПП – острое почечное повреждение
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ГК- глюкокортикоиды
ЭКГ - электрокардиограмма
УЗИ – ультразвуковое исследование
ТМА – тромботические микроангиопатии
УП – узелковый периартериит
ЦФ – циклофосфамид
МФК – микофеноловая кислота
ММФ – микофенолат мофетил
АЗА- азатиоприн
ВИГ – внутривенный иммуноглобулин
и-АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ГД – гемодиализ
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ККСК
ГН- гломерулонефрит
НС - нефротический синдром
рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации
ХБП - хроническая болезнь почек
КНИ – ингибиторы кальциейрина

Оглавление:

1) Методика оценки рекомендаций.....	стр.5
2) Определение, эпидемиология, этиология	стр.7
3) Патогенез	стр.9
4) Классификация ВН.....	стр.9
5) Клинические проявления ВН.....	стр.11
6) Принципы диагностики.....	стр.14
7) Лечение	стр.18
8) Прогноз.....	стр.27
9) Скрининг.....	стр.29
10) Литература.....	стр.30

1. Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций

- Для рекомендаций сила указана как уровень 1, 2 или «нет степени» (табл.1), качество доказательной базы обозначено как А, В, С (табл.2).

Таблица1. Оценка силы рекомендаций
(составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

		ценностям и предпочтениям данного пациента	
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B - среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- **Методы, используемые для формулировки рекомендаций:** Консенсус экспертов

2. Определение, эпидемиология, этиология (Таблица 3)

Определение
<p>Волчаночный нефрит — иммуновоспалительное заболевание почек у больных системной красной волчанкой (СКВ).</p> <p>Синоним термина: Люпус-нефрит.</p> <p>СКВ — заболевание неизвестной этиологии, возникающее на основе генетического несовершенства иммунной системы и характеризующееся выработкой широкого спектра антител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, нарушением клеточного звена иммунитета, которые приводят к развитию иммунокомплексного воспаления.</p>
Эпидемиология
<ul style="list-style-type: none">• Распространённость СКВ в европейской популяции составляет 40 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость — 5–7 новых случаев на 100 тыс. населения в год.• Пик заболеваемости - возраст 15–45 лет.• Женщины болеют СКВ в 10 раз чаще мужчин.• ВН развивается у 60% взрослых пациентов с СКВ и 80% детей.
Этиология
<p>Этиология СКВ неизвестна. Установлены различные факторы, играющие роль в развитии иммунных нарушений, которые лежат в основе болезни, что позволяет рассматривать её как полиэтиологичное заболевание.</p> <ul style="list-style-type: none">• Значение генетических факторов подтверждают расовые особенности болезни, высокая частота развития у лиц с определёнными гаплотипами системы HLA, дефицитом ранних

компонентов системы комплемента, широкая распространённость среди родственников больных.

- Роль половых гормонов доказывают значительное преобладание среди больных СКВ женщин, частый дебют и обострение СКВ во время беременности и после родов.
- Среди факторов окружающей среды наибольшее значение придают ультрафиолетовому излучению.
- Другие экзогенные факторы, нередко вызывающие развитие болезни — некоторые ЛС и инфекции (в том числе и вирусные).

3. Патогенез (Таблица 4)

Патогенез поражения почек при СКВ
<p>Основой патогенеза СКВ является потеря иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь, ядерным и цитоплазматическим, что приводит к избыточной продукции многочисленных аутоантител. Наибольшее значение для развития болезни имеют АТ к двуспиральной ДНК, нуклеосомам (ДНК-гистон), ядерным рибонуклеопротеинам. Выработка этих АТ становится возможна вследствие нарушения процесса апоптоза, что приводит к появлению свободных нуклеосом, которые в результате дефектного фагоцитоза попадают за пределы клеток и стимулируют продукцию аутоантител. В основе гиперпродукции АТ лежат поликлональная активация В-клеток и нарушение ауторегуляции Т-клеток. Выраженная активация В-лимфоцитов приводит к выработке аутоантител с последующим формированием иммунных комплексов, фиксацией их в почках и индукцией воспаления.</p> <p>В патогенезе ВН основную роль играют АТ к ДНК, наряду с которыми выделяют целый ряд аутоантител к различным клеточным структурам, роль которых в патогенезе СКВ неравнозначна. Некоторые из них обладают высокой специфичностью и патогенностью. В частности, анти-Sm АТ патогномичны для СКВ в целом и служат ранним доклиническим маркером болезни; анти-Ro и анти-Cl_q-АТ связаны с пролиферативными формами ВН. С наличием антифосфолипидных антител связывают развитие АФС.</p>

4. Классификация ВН (Таблица 5)

Морфологическая классификация ВН
Морфологическая классификация ВН, предложенная в 2003г.

Международными обществами нефрологов и почечных патологов ISN/RPS, включает шесть классов изменений. Она является основой определения прогноза и тактики лечения.

I класс. **Минимальный мезангиальный ВН.** Нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлуоресцентной микроскопии

II класс. **Мезангиопролиферативный ВН.** Мезангиальная гиперклеточность с мезангиальными иммунными депозитами

III класс. **Очаговый ВН.** Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением менее 50% клубочков в биоптате.

IV класс. **Диффузный ВН.** Сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с поражением более 50% клубочков. Класс IV подразделяют на диффузный сегментарный пролиферативный (IV-S) (> 50% пораженных клубочков с сегментарными изменениями) и диффузный глобальный пролиферативный (IV-G) (>50% пораженных клубочков с глобальными изменениями). При III и IV классах обычно обнаруживают субэндотелиальные депозиты. В III и IV классах ВН выделяют несколько подклассов в зависимости от наличия активных (пролиферативных), хронических (склерозирующих) морфологических изменений или их сочетания: А, С, А/С, соответственно.

V класс. **Мембранозный ВН** характеризуется субэпителиальными депозитами при иммунофлуоресцентной микроскопии и значительным утолщением стенки капилляров клубочков. Мембранозные изменения могут быть изолированными или сочетаться с пролиферативными. Их сочетание обозначают как класс V+ III или класс V+ IV.

VI класс. **Склерозирующий ВН.** Более 90% клубочков полностью склерозированы.

Клиническая классификация ВН

Современная **клиническая классификация ВН** была предложена И.Е. Тареевой (1976). В зависимости от клинических особенностей, характера течения и прогноза заболевания выделяют несколько вариантов ВН.

- **Активный нефрит.**
 - Быстро прогрессирующий ВН.
 - Медленно прогрессирующий ВН.
 - С нефротическим синдромом.
 - С выраженным мочевым синдромом.
- **Неактивный нефрит с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия.**

5. Клинические проявления ВН (Таблица 6)

Наиболее часто ВН возникает при остром и подостром течении СКВ с высокой иммунологической активностью, реже — при её хроническом течении. У 75% больных поражение почек возникает на фоне развёрнутой клинической картины болезни, характеризующейся значительным полиморфизмом.

Экстраренальные симптомы СКВ:

- Повышение температуры тела.
- Поражение кожи: эритема лица в виде «бабочки», дискоидные высыпания, ливедо, фоточувствительность.
- Поражение суставов: полиартралгии и артриты мелких суставов.
- Полисерозит: плеврит, перикардит.
- Периферические васкулиты: капилляриты, хейлит, энантема слизистой оболочки полости рта.

- Поражение лёгких: фиброзирующий альвеолит, дисковидные ателектазы, легочная гипертензия.
- Поражение нервной системы: судорожные припадки, психические нарушения, реже – головная боль мигренозного характера. Редко— поперечный миелит и периферическая нейропатия.
- Поражение сердца: миокардит, эндокардит Либмана-Сакса, чаще с поражением митрального клапана.
- Трофические расстройства: быстрая потеря массы тела, алопеция, поражение ногтей.
- Лимфаденопатия, спленомегалия.

Клиническая картина ВН в большинстве случаев обусловлена гистологическими изменениями.

Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит (БПВН) (возникает у 10–15% больных):

- нарастающая почечная недостаточность (удвоение уровня креатинина сыворотки за 3 мес)
- нефротический синдром
- эритроцитурия
- тяжелая АГ
- морфологически данному варианту чаще всего соответствует IV класс ВН, нередко с некротическими изменениями в клубочках и полулуниями.
- БПВН часто сочетается с поражением сердца и ЦНС, более чем у 30% больных развивается ДВС-синдром.

Активный ВН с нефротическим синдромом (развивается в 30–40% случаев):

- массивная протеинурия
- артериальная гипертензия
- стойкая микрогематурия
- функция почек сохранена или нарушена незначительно в дебюте
- при морфологическом исследовании обычно обнаруживают ВН III, IV, реже — V классов
- как и при БПВН, выявляют иммунологические изменения – анти-ДНК АГ в высоком титре, гипокомплементемию, реже встречающиеся у больных с V классом ВН.

Активный ВН с выраженным мочевым синдромом (развивается примерно у 30% больных):

- протеинурия от 0,5 до 3 г/сут
- активный мочевого осадок с преобладанием эритроцитурии
- артериальная гипертензия более чем у 50% больных
- морфологическая картина одинаково часто представлена пролиферативными и мезангиальными формами ВН (классы II, III, реже IV)
- у больных ВН с выраженным мочевым синдромом в клинической картине СКВ доминируют экстраренальные проявления болезни.

ВН с минимальным мочевым синдромом:

- протеинурия менее 0,5 г/сут (субклиническая)
- отсутствие изменений мочевого осадка
- отсутствие АГ
- нормальная функция почек
- морфологические изменения соответствуют I или II классу, иногда в сочетании с тубулоинтерстициальным и фибропластическим

компонентами.

Комментарии:

Прямая корреляция между клиническими проявлениями и морфологическим классом ВН отсутствует, однако у пациентов с БПВН чаще всего обнаруживают IV класс ВН, в том числе с очагами фибриноидного некроза и полулуниями.

В ряде случаев быстро прогрессирующая почечная недостаточность может быть обусловлена сочетанием любого гистологического класса ВН с ТМА, чаще всего обусловленной АФС-ассоциированной нефропатией (см. рекомендации по АФС-ассоциированной нефропатии).

У ряда пациентов с I или II классами ВН возможно внезапное появление протеинурии нефротического уровня или персистирование протеинурии высокого уровня в отсутствии других клинико-лабораторных проявлений ВН. Основой НС в данном случае может быть волчаночная подоцитопатия (при электронно-микроскопическом исследовании выявляют распластывание ножек подоцитов).

Среди клинических проявлений ВН важное прогностическое значение имеет уровень креатинина крови и протеинурии в дебюте заболевания, артериальная гипертензия, а также наличие и характер обострений. Обострения ВН, протекающие только с нарастанием протеинурии, не сопровождающейся другими клинико-лабораторными признаками активности болезни, называются протеинурическими и не ассоциированы с прогрессированием. Нефритические обострения, представленные развитием остроснефритического синдрома, нарастанием креатинина крови и признаками иммунологической активности СКВ имеют неблагоприятное прогностическое значение.

6. Принципы диагностики ВН

Диагноз ВН основывается на данных морфологического исследования

у больных с СКВ и признаками поражения почек. (Таблица 7).

Таблица 7.

Лабораторная диагностика СКВ:

- Общий анализ крови: значительное повышение СОЭ, анемия (у 10% больных СКВ возможно развитие тяжёлой Кумбс-положительной аутоиммунной гемолитической анемии), лейкопения с лимфопенией, тромбоцитопения.
- Общий анализ мочи: протеинурия (от минимальной до массивной), эритроцитурия, как правило, выраженная, наличие эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия.
- Биохимический анализ крови: гипопротеин- и гипоальбуминемия, повышение концентрации креатинина, мочевой кислоты, калия, дислипидемия (иногда в отсутствие нефротического синдрома).
- Снижение СКФ (определенное по клиренсу креатинина - проба Реберга и/или расчетными методами СКD-EPI, MDRD; использование формулы Кокрофта-Голта не рекомендовано, в связи с «завышением» СКФ на 20-30 мл)
- Иммунологические исследования.
 - Антиядерные антитела — гетерогенная популяция антител, реагирующая с различными компонентами клеточного ядра. Обнаруживают более чем у 95% больных СКВ.
 - Антитела к двухспиральной ДНК (анти-ДНК) — выявляют у 40–90% пациентов с СКВ, особенно часто при ВН, с активностью которого они коррелируют.
 - Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (Ro, La, Sm, рибонуклеопротеиду). Анти-Sm-АТ патогномичны для СКВ, но их обнаруживают лишь у 30% больных,

рассматривая как доклинический маркёр болезни, поскольку их появление предшествует развитию СКВ.

- Антитела к компоненту комплемента С1q (анти-С1q-АТ) — определяют при развитии ВН. У пациентов с активным ВН частота их выявления доходит до 75%. Наиболее высокие титры обнаруживают при пролиферативных формах ВН. Появление анти-С1q-АТ у пациентов с ремиссией ВН — маркёр начинающегося обострения. При ВН важны не только для оценки его активности, но и прогноза.
- Антитела к фосфолипидам: антикардиолипиновые антитела, антитела к β 2-GP1, волчаночный антикоагулянт — лабораторные маркёры АФС, обнаруживают почти у 50% больных СКВ, в том числе и при ВН.
- Определение общей гемолитической активности комплемента СН 50 и его фракций — у пациентов с ВН обнаруживают снижение СН 50 и компонентов комплемента С3 и С4, коррелирующее с активностью нефрита.
- Коагулограмма: признаки гиперкоагуляции в виде гиперфибриногенемии, укорочения активированного частичного тромбопластинового времени, снижения уровня антитромбина III.

Комментарии: Обнаружение LE-клеток в настоящее время не являются диагностическим критерием СКВ, однако при невозможности исследовать вышеперечисленные лабораторные тесты, является дополнительным аргументом в пользу диагноза волчанки.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

Морфологическая картина ВН отличается значительным полиморфизмом. Наиболее выражены гломерулярные изменения (мезангиальная гиперклеточность, расширение мезангия, пролиферация эндотелиальных клеток, изменения базальных мембран капилляров), в некоторых случаях выявляются участки некроза капиллярных петель и полулуния. При иммуногистохимическом исследовании в клубочках выявляют отложения IgG, часто в сочетании с IgM и IgA, ранних компонентов комплемента – C3, C4, особенно C1q, а также фибрина. Присутствие в биоптате всех иммунореактантов носит название “full house” и делает диагноз ВН высоко вероятным даже в отсутствие других клинических и серологических маркёров СКВ. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают депозиты иммунных комплексов различной локализации. Характерным признаком ВН считают тубулоретикулярные включения в клетках эндотелия капилляров клубочка, напоминающие парамиксовирусы. Помимо гломерулярных изменений, в половине биоптатов отмечают тубулоинтерстициальные — дистрофию и атрофию эпителия канальцев, инфильтрацию интерстиция мононуклеарными клетками, очаговый или диффузный фиброз. Выраженность тубулоинтерстициальных изменений соответствует тяжести гломерулярного поражения и является важным прогностическим фактором. В крайне редких случаях при СКВ возможно развитие изолированного тубулоинтерстициального нефрита как единственного варианта поражения почек. У 20–25% больных отмечают поражение мелких сосудов почек, включающее в себя некротизирующий волчаночный васкулит, волчаночную васкулопатию, ТМА. Развитие последней чаще обусловлено АФС, хотя в отсутствие антител к фосфолипидам возможно развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Комментарии: Диагноз СКВ устанавливается на основании критерий Американского общества ревматологов (см. рекомендации по диагностике и лечению СКВ)

Таблица 8. Дифференциальная диагностика

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
<p>Дифференциальную диагностику при ВН следует проводить с другими системными заболеваниями, протекающими с поражением почек:</p> <ul style="list-style-type: none">• узелковым полиартериитом• пурпурой Шёнляйна–Геноха• лекарственной болезнью• аутоиммунным гепатитом• ревматоидным артритом• миеломной болезнью• с инфекциями (сепсисом, инфекционным эндокардитом, туберкулёзом). <p>При стёртых системных проявлениях или их отсутствии необходимо дифференцировать ВН с ХГН. В этих случаях неоценимую помощь может оказать биопсия почки, поскольку при гистологическом исследовании биопсийного материала могут быть выявлены специфические морфологические признаки люпус-нефрита.</p>

7. Лечение

7.1. Общие принципы лечения ВН

Цель иммуносупрессивной терапии ВН:

- Инициальная (индукционная) терапия: остановить развитие повреждения, восстановить функцию почек и индуцировать ремиссию путем контроля иммунологической активности процесса

- Поддерживающая (последующая) терапия: закрепить ремиссию и предупредить развитие обострений путем использования препаратов или режимов лечения, имеющих меньший риск осложнений

Рекомендация 7.1.1. Всем пациентам с ВН любого класса следует проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6.5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2С)

Комментарии: Применение гидроксихлорохина особенно показано больным с ВН и антифосфолипидными антителами как дополнительное средство профилактики тромбозов из-за антикоагулянтных свойств препарата.

7.2. Тактика лечения волчаночного нефрита в зависимости от морфологического варианта поражения почек.

Тактика лечения ВН зависит от гистологического класса ВН

7.2.1. Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

Рекомендация 7.2.1.1: Иммуносупрессивная терапия пациентов с классом I ВН определяется выраженностью внепочечных проявлений СКВ. (2D)

7.2.2: Класс II ВН (мезангиопролиферативный ВН)

Рекомендация 7.2.2.1: Пациентам с классом II ВН и протеинурией <1г/сутки иммуносупрессивную терапию следует проводить в зависимости от внепочечных проявлений СКВ. С нефропротективной целью показано назначение ингибиторов АПФ или БРА (2D).

Рекомендация 7.2.2.2: Пациентом с классом II ВН и протеинурией >3г/сутки следует назначать кортикостероиды (ГКС) или ингибиторы кальцинейрина (КНИ), как это описано для БМИ (2D)

Комментарии: Исключением являются редкие случаи волчаночной подоцитопатии у больных с I-II классом ВН, когда лечение проводится высокими дозами преднизолона. (2D)

7.2.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН)

(таблица 9)

Индукционная (инициальная) терапия

Рекомендация 7.2.3.1.: Рекомендовано назначать циклофосфамид (ЦФ) (1В) внутривенно в дозе 500 мг каждые 2 недели в течение 3 мес (суммарная доза 3г) или препараты микофеноловой кислоты (МФК) (микофенолата мофетил [ММФ] (1В) в целевой дозе 3г/сутки в течение 6 месяцев, или микофенолат натрия в эквивалентной дозе) в сочетании с ГКС в виде в/в «пульсов» метилпреднизолона в дозе 500-750мг в течение 3 последовательных дней, и затем преднизолона внутрь 1.0-0.5мг/кг/сутки в течение 4 недель с постепенным снижением до ≤ 10 мг/сутки к 4-6 месяцам (1А).

Рекомендация 7.2.3.2.: Больным, имеющим неблагоприятные прогностические факторы (быстрое ухудшение функции почек, полулуния и/или фибриноидный некроз в биоптате почки) следует использовать более интенсивные индукционные режимы: ЦФ в дозе - $0.75-1\text{г}/\text{м}^2$ ежемесячно в течение 6 месяцев, или внутрь (2-2.5мг/кг/сутки) в течение 3 месяцев

Комментарии: У больных с нарастающей почечной недостаточностью требуется коррекция дозы ЦФ в зависимости от СКФ. Снижение СВФ ниже 30 мл/мин требует уменьшения дозы ЦФ до 500 мг с более короткими интервалами (каждые 2 недели).

При отсутствии достижения ремиссии ВН в течение 6 мес. индукционный режим может быть продлен на более длительное время (до 12 мес.).

Рекомендация 7.2.3.3.: При ухудшении течения ВН (повышение СКр, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, показана смена режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

Поддерживающая (последующая) терапия

Рекомендация 7.2.3.4.: После завершения инициальной терапии, пациентам с классом III и IV ВН следует проводить поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/сутки) или ММФ (1-2г/сутки в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤ 10 мг/сутки преднизона). (1В)

Комментарии: Допускается выбор любого режима, но предпочтительным

является выбор лечения ММФ, поскольку более длительное лечение ЦФ сопряжено с гонадотоксичностью и поражением мочевого пузыря, а лечение азатиоприном – более частым возникновением рецидивов.

Рекомендация 7.2.3.5.: У пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн, рекомендовано использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов. (2С)

Рекомендация 7.2.3.6.: После достижения полной ремиссии следует продолжать поддерживающую терапию в течение не менее 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

Комментарии: Поддерживающая доза ГКС не должна превышать 10 мг/с

Рекомендация 7.2.3.7.: При отсутствии полной ремиссии в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, необходимо решить вопрос о повторной биопсии почки для определения показаний к изменению режима терапии. (нет степени)

Рекомендация 7.2.3.8.: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии наблюдается ухудшение функции почек и/или нарастание протеинурии, следует вернуться к тому уровню иммуносупрессии, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

7.2.4: Класс V ВН (мембранозный ВН) (таблица 10)

Индукционная (инициальная) терапия

Рекомендация 7.2.4.1.: Больным с нормальной функцией почек и субнефротической протеинурией ГК и иммуносупрессанты назначаются в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ. Основным методом лечения следует считать антипротеинурические и антигипертензивные препараты (2D).

Рекомендация 7.2.4.2.: При «чистом» V классе ВН с персистирующей нефротической протеинурией следует назначать МФК (ММФ в целевой дозе 3г/сутки в течение 6 месяцев) (2D), ЦФ (2С), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, возможен также такролимус) (2С) в сочетании с преднизолоном внутрь (0.5мг/кг/сутки).

Рекомендация 7.2.4.3.: У отдельных больных без неблагоприятных прогностических факторов в качестве альтернативы МФК и ЦФ может применяться азатиоприн (АЗА) – 2 мг/кг/сутки (2D).

Рекомендация 7.2.4.4.: При сочетании изменений V класса с изменениями III или IV класса лечение осуществляется согласно принципам, указанным для III-IV классов ВН.

Комментарии: Доза МФК 3 г/с может быть уменьшена до 2 г/с у пациентов с развитием нарушений со стороны ЖКТ

Максимальная доза циклоспорина может составлять 4 мг/кг/сут, однако целесообразно начинать лечение с более низкой дозы (2 – 2,5 мг/кг/с), увеличивая ее по необходимости и при отсутствии нежелательных явлений.

Поддерживающая (последующая) терапия

Рекомендация 7.2.4.5.: Независимо от режима индукционной терапии поддерживающая терапия может проводиться ингибиторами кальцинейрина. Дозу циклоспорина следует корректировать в зависимости от выраженности протеинурии

7.2.5. Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

Рекомендация 7.2.5.1.: Пациенты с классом VI ВН не нуждаются в иммуносупрессивной терапии при отсутствии клинико-лабораторных признаков активности СКВ. Лечение ГКС и иммуносупрессантами показано при наличии внепочечных проявлений СКВ. (2D)

7.3. Определение ответа на терапию при ВН

Рекомендация 7.3.1.: Для определения объема и длительности иммуносупрессивной терапии необходимо оценить характер ответа на инициальную терапию. (таблица 11)

Таблица 11. Характер ответа на инициальную терапию

Полный ответ (полная ремиссия) - неактивный мочевой осадок, протеинурия <0,2г/с, нормальная функция почек (или стабильная в пределах 10% от нормальной СКФ, если имелось нарушение функции), а также снижение соотношения белка/креатинина мочи до <500мг/г (<50мг/ммоль)

(где выполняется данный показатель)

Частичный ответ (неполная ремиссия) - неактивный мочевой осадок, стабилизация ($\pm 25\%$) или снижение СКр, но не до нормы, протеинурия $< 0,5$ г/с. При нефротической протеинурии (оБ/К > 3000 мг/г [300 мг/ммоль]) об улучшении свидетельствует снижение оБ/К $\geq 50\%$ и достижение оБ/К < 3000 мг/г [300 мг/ммоль]

Ухудшение - нет определения ухудшения при ВН, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию, и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показания к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25% повышение СКр, но этот показатель не был валидирован.

7.4. Рецидивы ВН

Рекомендация 7.4.1.: У пациентов с рецидивами ВН, возникшими после достижения полной или частичной ремиссии, следует проводить лечение по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2В)

Рекомендация 7.4.2.: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфида, рекомендовано использовать режим без циклофосфида (Режим D). (2В)

Рекомендация 7.4.3.: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение СКр и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

7.5. Лечение рефрактерных (резистентных) форм заболевания

(отсутствие ремиссии в течение 12 мес. от начала адекватной иммуносупрессивной терапии)

Рекомендация 7.5.1.: У пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение через год повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

Рекомендация 7.5.2.: Лечение пациентов с нарастанием СКр и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (нет степени)

Рекомендация 7.5.3.: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии, рекомендовано проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

7.6. Вспомогательная терапия

Рекомендация 7.6.1.: Для лечения АГ необходимо применять антигипертензивные препараты различных групп в разных комбинациях с обязательным использованием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II с антипротеинурической и нефропротективной целями.

Рекомендация 7.6.2.: Пациентам с протеинурией более 500мг/с (белок/креатинин мочи >50 мг/моль) назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II строго обязательно.

Рекомендация 7.6.3.: При сохранении дислипидемии после купирования НС показано лечение статинами (целевой уровень холестерина ЛНП – 2,5 ммоль/л).

Рекомендация 7.6.4.: Пациентам с антифосфолипидными антителами, не имевших тромбы в анамнезе, в отсутствии НС показано назначение ацетилсалициловой кислоты

Рекомендация 7.6.5.: Пациентам с нефротическим синдромом (сывороточный альбумин < 20 г/л), особенно при снижении сывороточного альбумина ниже 20 г/л, наличием антифосфолипидных антител, не зависимо от наличия или отсутствия тромбозов, необходимо назначать низкомолекулярные гепарины (НМГ). Дозу препаратов следует корректировать в зависимости от уровня СКФ. Применение К-витаминзависимых оральных антикоагулянтов (варфарин) у данной группы пациентов нецелесообразно, в связи с высоким риском развития кровотечений при выраженной гипоальбуминемии.

Рекомендация 7.6.6.: Всем больным ВН, получающим лечение ГКС показаны препараты кальция и витамин Д.

7.7. Мониторирование и прогноз ВН.

Пациенты СКВ с поражением почек нуждаются в постоянном наблюдении нефролога. После достижения ремиссии пациента следует наблюдать ежеквартально в течение первых 3 лет, в последствии 1 раз в 6 мес.

Рекомендация 7.7.1.: При каждом визите следует 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.

Рекомендация 7.7.2.: Предикторы отдаленных исходов – изменение уровня креатинина (СКФ), протеинурии, содержания гемоглобина и АД

Рекомендация 7.7.3.: В течение первых 2-4 месяцев пациентов с активным ВН следует обследовать каждые 2-4 недели, а затем – с учетом ответа. Мониторирование активности продолжают пожизненно (каждые 3-6 месяцев)

Рекомендация 7.7.4.: В части случаев, например, при ухудшении состояния или неэффективности иммуносупрессивной терапии (отсутствие снижения протеинурии по крайней мере на 50%, сохранение протеинурии в течение более 1 года и/или снижение СКФ), а также при рецидиве ВН обоснована повторная биопсия почки.

7.8. Лечение терминальной почечной недостаточности у больных ВН

Рекомендация 7.8.1.: Больным ВН, достигшим ТХПН возможно использовать любые методы заместительной терапии.

Рекомендация 7.8.2.: При отсутствии активности ВН (или низкой активности) в течение по крайней мере 6 месяцев возможно проведение трансплантации почки.

Комментарии:

Особенностью терминальной стадии ВН считают сохранение в ряде случаев высокой активности волчаночного процесса, представленного экстраренальными симптомами (или изолированными лабораторными

нарушениями, которые отмечают примерно у 30% больных на ГД), несмотря на развитие нефросклероза, что требует продолжения иммуносупрессивной терапии на фоне ГД.

Выживаемость пациентов с ВН на диализе сопоставима с выживаемостью больных другими нефропатиями и варьирует от 70 до 90% (5-летняя выживаемость).

Трансплантация может быть выполнена в тех случаях, когда активность СКВ отсутствует или выражена минимально в течение не менее чем 6 месяцев.

Частота обострений СКВ после трансплантации почки составляет около 5%, рецидив ВН в трансплантате отмечают у 2–9% пациентов, причем в большинстве случаев серологические признаки активности болезни отсутствуют. Потери трансплантата, связанные с рецидивом ВН, не превышают 2%.

7.9. Нефропатия, ассоциирующаяся с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Рекомендация 7.9.1.: У пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него следует проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек гидроксихинидином и/или атикоагулянтами/антиагрегантами.

У больных с клиническими проявлениями АФС-ассоциированной нефропатии лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями по лечению АФС-ассоциированной нефропатии.

7.10. Ведение больных волчаночным нефритом во время беременности

Беременность — фактор риска развития и обострения СКВ.

Рекомендация 7.10.1.: Следует отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН и сохранения ее по крайней мере в течение 1 года. У пациенток с трудностями в достижении ремиссии рекомендуется отсрочить беременность на еще более длительный период (2 года)(2D)

Рекомендации 7.10.2.: Во время беременности противопоказано использование циклофосамида, ММФ, иАПФ и БРА. (1A)

Рекомендация 7.10.3. Терапию гидроксихлорохином следует продолжать на протяжении всей беременности в связи с отсутствием тератогенного и фетотоксического действия препарата. (2B)

Рекомендация 7.10.4. В случае наступления беременности у женщины, получающей ММФ в поддерживающем режиме и отказывающейся от

прерывания беременности пациентка должна быть переведена на лечение азатиоприном. (1B)

Рекомендация 7.10.5.: При развитии обострения ВН во время беременности и нежелании женщины прервать беременность показано возобновление лечения кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. (1B)

Рекомендация 7.10.6.: При наступлении беременности у пациенток, получающих поддерживающую терапию кортикостероидами и азатиоприном, рекомендовано продолжить прием препаратов в подобранной дозе, не снижать дозы этих препаратов в период беременности и продолжить лечение как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)

Рекомендация 7.10.7. Всем пациенткам с ВН, независимо от наличия или отсутствия антифосфолипидных антител, необходимо применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

Комментарии:

Прогноз для матери и плода более благоприятен, если к моменту зачатия достигнута и сохраняется не менее чем в течение 6 – 12 мес. ремиссия СКВ, с нормальной функцией почек. Максимально часто высок риск неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВН, особенно при имеющейся до наступления гестации АГ, протеинурии и нарушении функции почек (риск потери плода составляет 75%).

Женщинам, страдающим ВН до зачатия необходимо провести контрольное клинико-иммунологическое обследование, чтобы подтвердить наличие ремиссии ВН и СКВ в целом.

В первых двух триместрах необходимо ежемесячно выполнять общие анализы мочи и крови с обязательным определением числа тромбоцитов. В конце каждого триместра обязательны повторные исследования СКФ и суточной протеинурии, антикардиолипидных антител, комплемента и анти-ДНК. Пациенткам с признаками иммунологической активности СКВ в отсутствие клинических проявлений болезни показано более тщательное мониторирование.

8. Прогноз

При определении прогноза необходимо принимать во внимание клинические, лабораторные и морфологические факторы (табл. 12) (2C)

Таблица 12.

Основные факторы неблагоприятного почечного прогноза у больных ВН:

- 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, частоту 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
- выраженные сосудистые изменения, в том числе обусловленные присутствием антифосфолипидных антител

К экстраренальным факторам неблагоприятного прогноза относят:

- тромбоцитопению
- гипокомплементию
- 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 уровню протеинурии и сывороточного креатинина, служит удобным показателем в оценке долговременного почечного прогноза.

К причинам смерти больных ВН относят:

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

9. Скрининг (Таблица 13)

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);
- измерение АД методом Короткова;
- общий анализ мочи (протеинурия, активный мочевого осадок — чаще эритроцитурия, реже лейкоцитурия);
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий белок)

Литература

1. Козловская Н.Л., Захарова Е.В. Системная красная волчанка. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2014, 269-287
2. Козловская Н.Л., Моисеев С.В., Новиков П.И. Лечение волчаночного нефрита: новые рекомендации EULAR/ERA-EDTA. Клиническая фармакология и терапия, 2013, 22(1): 62-68
3. Захарова Е.В. 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. Нефрология и диализ, 2012, Т.14, №4:206-222
4. Bertsias GK¹, Tektonidou M, Amoura Z, et all. 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 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
5. Weening JJ¹, D'Agati VD, Schwartz MM, et all. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb;15(2):241-50.
6. Appel GB¹, Contreras G, Dooley MA, et all. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009 May;20(5):1103-12.
7. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et all. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2121-31.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et all. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):61-4.
9. Austin HA 3rd¹, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2009 Apr;20(4):901-11.
10. Houssiau FA¹, D'Cruz D, Sangle S., et all. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010 Dec;69(12):2083-9.
11. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int 2010;77:152-160.

12. Mosca M¹, 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 Jul;69(7):1269-74.
13. Moroni G¹, 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 Feb;68(2):234-7.
14. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, Yu CY, Hebert LA, Rovin BH. 2010 The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*, 19:1272