

Клинические рекомендации

Диагностика и лечение волчаночного нефрита

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N00.1-9, N01.1-9, N03.1-9, N04.1-9, N05.1-9, N08.5, N16, M32.1

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов
- Научное общество нефрологов России
- Общероссийская Общественная Организация Нефрологов «Российское диализное общество»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию.....	8
1.1 Определение заболевания.....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания.....	8
1.3 Эпидемиология заболевания.....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	9
1.5 Классификация заболевания.....	10
1.6 Клиническая картина заболевания.....	11
2. Диагностика заболевания, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	15
2.1 Жалобы и анамнез	15
2.2 Физикальное обследование.....	16
2.3 Лабораторные диагностические исследования	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	20
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	22
3.1 Общие принципы иммуносупрессивного лечения ВН.....	23
3.2 Тактика иммуносупрессивного лечения ВН в зависимости от морфологического класса изменений.....	26
3.3 Лечение рецидивов ВН	34
3.4 Лечение пациентов с ВН и неудовлетворительным ответом на инициальную терапию.....	35
3.5 Сопутствующее лечение	36

3.6 Профилактика инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВН.....	37
3.7 Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВН.....	38
3.8 Профилактика прочих осложнений лечения ВН	39
3.9 Заместительная почечная терапия у пациентов с ВН и ХБП 5 стадии	39
3.10 Лечение пациентов с ВН и тромботической микроангиопатией.....	41
3.11 Лечение пациенток с ВН в период беременности	42
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.....	46
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	46
6. Организация оказания медицинской помощи	47
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	48
Критерии оценки качества медицинской помощи	49
Список литературы.....	51
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	72
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	74
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	76
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	84
Приложение В. Информация для пациента	85
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	88

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертензия
- аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
- АЗА – азатиоприн**
- АСК – ацетилсалициловая кислота**
- АТ – антитела
- аФЛ – антитела к фосфолипидам
- АФС – антифосфолипидный синдром
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II**
- БЛМ – белимумаб**
- ВН – волчаночный нефрит
- ГК – глюкокортикоиды**
- ГКХ – гидроксихлорохин**
- ГН – гломерулонефрит
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИК – иммунные комплексы
- ИКГН - иммунокомплексный гломерулонефрит
- ИД – иммунодепрессанты
- ИСТ – иммуносупрессивная терапия
- ИТ - инициальная/индукционная терапия
- ИФ – иммунофлюоресцентное исследование
- КНИ – ингибиторы кальциневрина**
- ЛС – лекарственные средства
- ММФ – микофенолата мофетил**
- МНО – международное нормализованное отношение
- МП – метилпреднизолон**
- МФК – микофеноловая кислота**
- НС - нефротический синдром
- ОПП – острое повреждение почек
- ПЗ – преднизолон**
- ПТ – последующая/поддерживающая терапия

РТМ – ритуксимаб**

рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации

СБ/К – соотношение белок/креатинин мочи

СКВ – системная красная волчанка

СМ – световая микроскопия

ТКЛ – такролимус**

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦсА – циклоспорин**

ЦНС – центральная нервная система

ЦФ – циклофосфамид**

Термины и определения

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

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это 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) – это тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы.

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

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

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

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

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

Иммунодепрессанты** (ИД) – это препараты, подавляющие нежелательные иммунные реакции организма.

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

Индукция ремиссии/индукционная терапия (ИТ) – это первая стадия ИСТ, целью которой является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания.

Ингибиторы кальциневрина** (КНИ) – это 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** (ТКЛ) относится к группе природных макролидов, продуцируется актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*.

Микофеноловая кислота** (МФК) – это селективный иммунодепрессант, является ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, подавляет синтез гуанозинового нуклеотидов *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.

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) – это 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) – это алкилирующее средство**, синтетический препарат, аналог азотистого иприта, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

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

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 тубулоинтерстициальные 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 чужеродные, высвобождаются вследствие нарушений механизмов клеточной смерти, в том числе апоптоза и НЕТоза. Эти аутоантигены посредством антигенпрезентирующих 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-С1q-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

- М32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов и систем
- Н08.5 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани
- Н01.1-9 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- Н03.1-9 Хронический нефритический синдром
- Н04.1-9 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 используются 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 ±

- 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 тубулоинтерстициальные 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 β 2-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 [4,17,18,19].

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 расплывания малых отростков подоцитов) [20,21]

‡Быстропрогрессирующее снижение функции почек может наблюдаться не только при ВН класса III/IV с полунуниями, 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 ГТП 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 (pCKФ) 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)

Комментарии: *Указанные жалобы отражают основные критериальные 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)

Комментарии: указанные манипуляции позволяют выявить как критериальные, 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)

Комментарии: 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 цилиндурией 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)

Комментарии: 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 свойственных СКВ и ВН нарушений и подтверждения диагноза СКВ и ВН [4,10,15-17,30,48-53] (Таблица 1):

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	Установление характера анемии

гаптоглобина в крови; прямой антиглобулиновый тест (прямая проба кумбса)	
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 мочевоы кислоты 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

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):

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; определение содержания антинуклеарных 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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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-AT патогномоничны для СКВ, являются диагностическим критерием СКВ EULAR/ACR 2019 года и соответствуют 6 баллам [10]; AT к фосфолипидам (антикардиолипиновые AT, AT 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]; AT к компоненту комплемента С1q (анти-С1q-AT) определяются у 75% пациентов с активным ВН, особенно с пролиферативных классами III и IV [56].

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 сморщивание), 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 патолого-анатомическим 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)

Комментарии: 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 тяжелая 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)

Комментарии: *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 терапию, 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 органных 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) ≤ 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 органным повреждениям и ухудшают прогноз. Факторы риска обострения включают молодой возраст дебюта заболевания, персистирующую клиническую и серологическую активность (анти-ДНК АТ, гипокомплементемия), 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 $>0.8-1$ 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 противомаларийные препараты (гидроксихлорохин**) с целью предотвращения необратимых органных повреждений и улучшения выживаемости [44-46,65,69,72-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- *Комментарии: Красная волчанка, как дискоидная, 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 0,5-0,6мг/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 быстро прогрессирующего 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)

Комментарии: *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 ИКГН, 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** (ТКЛ) [46,85-87]. Для проведения ИТ при ВН класса I/II и протеинурией нефротического уровня/НС стартовые дозировки #ТКЛ** для приема внутрь составляют 0,1 мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой остаточной концентрации 6-9 нг/мл. Длительность приема #ТКЛ** при проведении ИТ пациентам с ВН класса I/II составляет 6-12 месяцев [46]. ИСТ 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)

Комментарии: 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 #ТКЛ** [46], для проведения ПТ пациентам с ВН класса I/II и волчаночной подоцитопатией 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 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 мофетила (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)

Комментарии: 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 10мг/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 мофетила** (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 90-140нг/мл. Необходимо мониторирование концентрации ЦсА** и концентрации креатинина крови, ЦсА** не следует применять у пациентов с неконтролируемой АГ, тяжелым нарушением функции почек (рСКФ ≤45 мл/мин/1,73м²), 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 6-9нг/мл, все предостережения, указанные в отношении ЦсА**, в равной мере относятся к #ТКЛ**. Длительность приема ЦсА** и ТКЛ** и при проведении ИТ пациентам с ВН класса III/IV и НС составляет 6-12 месяцев [46].

При непереносимости всех других ИД 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 ИТ пациентам с ВН класса III/IV и непереносимостью других ИД 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 ИТ в течение 6 месяцев у пациентов ВН класса III/IV ИТ 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 ИТ 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 г/сутки на момент установки диагноза, персистирующая гипокомплементемия, 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)

Комментарии: 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 ИТ 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 ИТ 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 0,1мг/кг/сутки с коррекцией дозы для поддержания целевой концентрации 6-9нг/мл. Длительность приема ЦсА** и # ТКЛ** при проведении ИТ 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 ИТ 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 ИТ

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 ИТ пациентам с ВН класса V и НС составляет 2 недели [46].

Пациентам с ВН класса V сохранной 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 ИТ, 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)

Комментарии: 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 ИТ, 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 ИТ. 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)

Комментарии: 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 ИТ 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, возникшими 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 ЦФ** 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)

Комментарии: *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)

Комментарии: *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 375мг/м² поверхности тела еженедельно (всего 4 введения) или 1000мг 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 натрийзависимого 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 ИТ [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 желательно 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 ИТ 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 ИТ, 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 <60мл/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 другими 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 экстраренальными симптомами, что требует продолжения ИСТ [167,168]. Наличие изолированных лабораторных проявлений СКВ, которые отмечаются примерно у 30% больных на ЗПТ, проведения ИСТ 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)

Комментарии: 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 ИСТ на основе ГК**, ММФ**/МФК** и КНИ**, показанием в данном случае служит профилактика отторжения трансплантированной почки, режим дозирования ЛС 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

посттрансплантационных 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)

Комментарии: 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 ЛС 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 #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 антитромботические 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 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

Заболевают 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 предгравидарное 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)

Комментарии: *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 клиничко-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)

Комментарии: 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)

Комментарии: 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 неблагоприятным профиля аФЛ и при персистировании 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)

Комментарии: 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 мониторинговое наблюдение.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Форма – экстренная, неотложная; условия – стационар

- 1) Нефротический синдром, остроснефритический синдром;
- 2) Быстро прогрессирующее ухудшение функции почек, диализ-потребная почечная недостаточность;
- 3) Инициация иммуносупрессивной терапии при наличии органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПГН, 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 органо- 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
- общий анализ мочи (протеинурия, активный мочево́й осадок - чаще эритроцитурия, реже лейкоцитурия)
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, 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
- гипокомplementемию
- 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)
- тромбоэмболические 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	Да/нет

	гидроксихлорохином** в максимальной дозе 5 мг/кг/сутки	
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

Список литературы

1. Rahman A., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-939.
2. Tsokos G.C. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-2121.
3. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
4. Rovin B.H., Caster D.J., Cattran D.C., Gibson K.L., Hogan J.J., 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. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008
5. Rekvig O.P., van der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 2014;3:301-311. 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;11:329-341. doi: 10.1038/nrneph.2015.33
7. Attar S.M., Koshak E.A. Medical conditions associated with a positive anti-double-stranded deoxyribonucleic acid. *Saudi Med J* 2010;31:781-787.
8. Sengupta M., Morel L. Lupus at the molecular level. *Protein Cell* 2011;2:941-943. doi: 10.1007/s13238-011-1123-1
9. Danchenko N., Satia J.A., Anthony M.S. 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., Brinks R., Mosca M., 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 D.D., Urowitz M.B., Caron D., Chang D.H. Committee on Prognosis Studies in SLE Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640. doi: 10.1002/art.1780350606
12. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-291.

13. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Sammaritano L.R., et al. OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353(24):2550-2558.
14. Bajema I.M., Wilhelmus S., Alpers C.E., Bruijn J.A., Colvin R.B., 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.
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;64:2677-2686/
16. Bertsias G.K., Pamfil C., Fanouriakis A., Boumpas D.T. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:687-694.
17. Almaani S., Meara A., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616.
18. Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J., et al. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1298-1306.
19. Haring C.M., Rietveld A., van den Brand J.A., et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:149-154.
20. Dube G.K., Markowitz G.S., Radhakrishnan J., Appel G.B., D'agati V.D. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2002;57(2):120-126.
21. Kraft S.W., Schwartz M.M., Korbet S.M., Lewis E.J. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):175-179.
22. Hernandez-Molina G., Garcia-Trejo L.P., Uribe N., et al. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:503-508.
23. Wu L.H., 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;83:715-723.
24. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.

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 inter.*, Suppl. 2013;3:1-150.
26. Е.С. Камышова. 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.
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
28. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R., 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;71:91-98.
29. Leuchten N., Milke B., Winkler-Rohlfing B., et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) re-called by 339 SLE patients. *Lupus* 2018;27:1431
30. Козловская Н.Л., Захарова Е.В. Системная красная волчанка. Нефрология. Национальное руководство краткое издание, ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2014:269-287.
31. Barbhaiya M., Zuily S., Naden R., et al. on Behalf of the ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:1258-1270.
32. Balow J.E. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:25-30.
33. Corapi K.M., Dooley M.A., Pendergraft W.F. 3rd. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:110.
34. Dall'Era M., Cisternas M.G., Smilek D.E., 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.
35. Ugolini-Lopes M.R., Seguro L.P.C., Castro M.X.F., 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.
36. 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. 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;17:1150.
 38. Konieczny A., Kasenberg I., Mikołajczak 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(23):15909. doi: 10.3390/ijerph192315909.
 39. Sayer J., McCarthy M.P., Schmidt J.D. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *Journal of Urology* 1990;143(3):545-548.
 40. Rahman P., Gladman D.D., Ibanez D., et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:418-423.
 41. Ding J.Y.C., Ibanez D., Gladman D., Urowitz M.B. Isolated Hematuria and Sterile Pyuria May Indicate Systemic Lupus Erythematosus Activity. *Journal of Rheumatology* 2015;42:437-440.
 42. Korbet S.M., Whittier W.L., Lewis E.J., for the Collaborative Study Group; 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;5:1302-1305. 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.
 45. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Захарова Е.В. и др. 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.
 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.

47. Gladman D.D., Ibañez D., Ruiz I., Urowitz M.B. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J Rheumatol* 2013;40:630.
48. Bertsias G.K., 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 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 (перевод на русский язык). *Нефрология и диализ* 2012;14(4):206-222.
50. 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.
51. Козловская Н.Л., Захарова Е.В., Коротчаева Ю.В. Гломерулонефрит при системной красной волчанке. Национальные клинические рекомендации по лечению гломерулонефритов. Под ред. Е.М. Шилова. 2015. М. «Белый Ветер»:177-200.
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/ERAEDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-723.
53. Козловская НЛ, Соловьев СК, Асеева ЕА, и др. Обновленные рекомендации EULAR/ERA–EDTA 2019 г. по терапии волчаночного нефрита. Комментарии экспертов. Часть I. *Современная ревматология* 2020;14(4):7–15.
54. Jeong S., Yang D., Lee W., Kim G.T., Kim H.S., 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. PMID: 29609799.
55. Birmingham D.J., Irshaid F., Nagaraja H.N., Zou X., Tsao B.P., et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010;19:1272.

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;27:3552-3559.
57. Stanley J.H, Cornella R., Loevinger E., Schabel S.I., Curry N. (1984). Sonography of systemic lupus nephritis. *AJR. American journal of roentgenology* 1984;142:1165-1168. doi: 10.2214/ajr.142.6.1165.
58. Longmaid H.E. 3rd, Rider E., Tymkiw J. Lupus nephritis. New sonographic findings. *J Ultrasound Med* 1987;6(2):75-79. doi: 10.7863/jum.1987.6.2.75. PMID: 3550130.
59. Thurman J.M., Serkova N.J. Non-invasive imaging to monitor lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *F1000Research* 2015;4:153. doi: 10.12688/f1000research.6587.2.
60. Goh Y.P., Naidoo P., Ngian G.S. 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., Barbano B., Perricone C., et al. Ultrasonographic Evaluation of Renal Resistive Index in Patients with Lupus Nephritis: Correlation with Histologic Findings. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2014;40(11):2573-2580. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.06.016.
62. Tektonidou M.G. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS) - APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:131-140.
63. Lalani T.A., Kanne J.P., Hatfield G.A., Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics* 2004;24(4):1069-1086. doi: 10.1148/rg.244985082.
64. Goh Y.P., Naidoo P., Ngian G.S. 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 R.F., Mosca M., Bertsias G., Isenberg D., Kuhn A., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):958-967.
66. Markowitz G.S., V.D. D'Agati, The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney International* 2007;71(6):491-495.
67. Rijnink E.C., Teng Y.K.O., 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;93:214-220.

68. Wang H., Ren Y.L., Chang J., Gu L., Sun L.Y. 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. PMID: 29900975; PMCID: PMC5864167
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;78:736-745.
70. van Vollenhoven R., Voskuyl A., Bertsias G., Aranow C., Aringer M., 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.
71. Houssiau F.A. Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Res Ther* 2012;14:202.
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;69:20-28.
73. Pakchotanon R., Gladman D.D., Su J., Urowitz M.B. More Consistent Antimalarial Intake in First 5 Years of Disease is Associated with Better Prognosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatology* 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 G.J., Alarcón G.S., McGwin G. Jr., Danila M.I., Zhang J., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis & Rheumatism* 2009;61:830-839. <https://doi.org/10.1002/art.24538>.
76. Zavala-Miranda M.F., Perez-Arias A.A., Márquez-Macedo S.E., Comunidad-Bonilla R.A., Romero-Diaz J., 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;37:519-524.

78. Bharati J., Rathi M. Comparison of two steroid regimen. *Indian J Nephrol* 2019;29: 373.
79. Bandhan I.H., Islam M.N., Ahmad H.I., Ahmedullah A.K. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2022;25:121-130. doi:10.1111/1756-185X.14265.
80. Ruiz-Arruza I., Lozano J., Cabezas-Rodriguez 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;70:582-591.
81. Singh J.A., 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;14:137-149.
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;16:826-832
83. Bomback A.S., Appel G.B. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(12):2028–2035.
84. Hu W., Chen Y., Wang S., Chen Y., Liu Z., et al. Clinical–Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615.
85. Hu W.X., Chen Y.H., 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 A.S. Nonproliferative forms of lupus nephritis: an overview. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44(4):561-569.
87. Wang Y., Yu F., Song D., Wang S.X, Zhao M.H. 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.
88. Yu F., Haas M., Glassock R., Zhao M.H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(8):483–495.
89. Houssiau F.A., 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.

90. Houssiau F.A., 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.
91. Rijnink E.C., Teng Y.K.O., Wilhelmus S., et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:734-743.
92. Henderson L.K., Masson P., Craig J.C., et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74-87.
93. Tunnicliffe D.J., Palmer S.C., Henderson L., Masson P., Craig J.C., 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 B.H., Houssiau F., Malvar A., Teng Y.K.O., et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
95. Collins C.E., Cortes-Hernandez J., Garcia M.A., von Kempis J., Schwarting A., 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;7:949-965. doi: 10.1007/s40744-020-00243-2.
96. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F., Contreras G., Teng Y.K.O., et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis: Open-Label Extension of BLISS-LN Study. *CJASN* 2022;17(11):1620-1630. doi: 10.2215/CJN.02520322.
97. Rovin B.H., Furie R., Teng Y.K. O., Contreras G., Malvar A., 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.
98. Frangou E., Bruchfeld A., Fernandez-Juarez G.M., Floege J., Goumenos D., 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 G.B., 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.

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;61:710-715.
101. Zavada J., Pešickova S.S., Ryšava R., Olejarova M., Horák P., et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: The Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19:1281-1289.
102. 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.
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;19:606-615.
104. 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.
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;57:235-244.
106. Lee Y.H., Lee H.S., Choi S.J., et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011;20:636-640.
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;227:281-288.
108. Ikeuchi 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;24:618-625.
109. Mok C.C., To C.H., Yu K.L., 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.
110. Liu Z., Zhang H., Liu Z., et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
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;4:579-587.

112. Ramos-Casals M., Soto M.J., Cuadrado M.J., et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-776.
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;11:357-364.
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;64:1215-1226.
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* 2014;53:1570-1577.
116. Zickert A., Sundelin B., Svenungsson E., et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Science & Medicine* 2014;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.
118. Nossent N.C., 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 F.A., 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.
120. 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.
121. Feng L., Deng J., Huo D.M., Wu Q.Y., Liao Y.H. 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. PMID: 23113811.
122. Deng J., Xie H., Zhu L., Luo L., Xie H. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol* 2019;91(3):172-179. doi: 10.5414/CN109450. PMID: 30686286.
123. Tamirou F., D'Cruz D., Sangle S. and the MAINTAIN Nephritis Trial Group, 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;75:526-531.

124. Argolini L.M., Frontini G., Elefante E., Saccon F., Binda V. et al. Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J. Nephrol* 2021;34:389-398.
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;21:944-952.
126. Zhang H., Liu Z., Zhou M., et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3671-3678.
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;14:1123-1130.
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;31:75-81
129. Frangou E., Anders H-J., Bajema I.M., Teng Y.K.O., Malvar A., et al. Immunosuppression Withdrawal in Patients with Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2024;(): doi: 10.1681/ASN.0000000000000365.
130. Malvar A., Pirruccio P., Alberton V., Lococo B., Recalde C., 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 A.S., Malvar A., Lococo B., et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 2014;23:840-847.
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;21:1163-1172.
133. Austin H.A., Illei G.G., Braun M.J., Balow J.E. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 2009, 20, 901-911.
134. Mok C., Ying K., Yim C., Ng W., Wong W. 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 B.C-H, Lai F.M-M., Tam L-S., Li E.K-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., Chen W., Fu P., 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., Solomons N., Siempos I.I., Appel G.B. 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 D.Y., Yu X., Chen X.M., 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.
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:e7429.
140. Moroni G., Doria A., Ponticelli C. Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: Assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:15-20.
141. Mosca M., Bencivelli W., Neri R., Pasquariello A., Batini V., 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 J.P.A., Boki K.A., Katsorida M.E., Drosos A.A., Skopouli F.N., 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 M.L., López-Rubio E., Frutos M.A., et al., on behalf for Glomerular Spanish Glomerular Study Group (GLOSEN); Mycophenolate in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis. *Am J Nephrol* 2014;40(2):105-112. doi: [10.1159/000365256](https://doi.org/10.1159/000365256)
144. Monach P.A., Arnold L.M., Merkel P.A. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010; 62:9.

145. Katsifis G.E., Tzioufas A.G. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004;13:673–678.
146. De Rosa M., Azzato F., Toblli J.E., 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.
147. Arriens C., Chen S., Karp D.R., Saxena R., Sambandam K., Eliza 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 I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence. *Arthritis Care Res* 2000;13:406–408.
149. Costedoat-Chalumeau N., Pouchot J., Guettrot-Imbert G., Le Guern V., Leroux 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;31:62-68.
151. Ogawa H., Kameda H., Amano K., Takeuchi 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 J.A.P., Inês L. Multitarget 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., Takeuchi T., Miyasaka N., Sumida T., Mimori T., 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., Römmele C., Schröttle 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. 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.

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.
157. Duran-Barragan S., McGwin G. Jr., Vila L.M., Reveille J.D., Alarcon G.S., 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* 2008;47:1093-1096.
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;14:288-292.
159. Tse K.C., Li F.K., Tang S., et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14:947-952.
160. Morales E., Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis* 2022: annrheumdis-2022-222512. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222512.
161. Onuora S. SGLT2 inhibitors protect podocytes in lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:605. doi: 10.1038/s41584-023-01024-1
162. Zhao X.Y., Li S.S., He Y.X., Yan L.J., Lv F., 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., Agmon-Levin N., van Assen S., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882.
164. Chang Y.S., Liu C.J., Wu T.H., et al. Survival analysis in systemic lupus erythematosus patients on maintenance dialysis: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:166-172.
165. Devlin A., Waikar S.S., Solomon D.H., et al. Variation in initial kidney replacement therapy for end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1642-1653.

166. Weng C.H., Hsu C.W., Yu C.C., et al. Peritoneal dialysis and haemodialysis in systemic lupus erythematosus patients: Comparison of clinical outcomes. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:451-456.
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;9:1949-1956.
168. Levy B., Couchoud C., Rougier J-P., Jourde-Chiche N., Daugas E. 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., Burtey 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 E.S., Ahn S.S., Jung S.M., 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 Z.S., Lu N., et al. Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2019;170:240.
172. Chung M.C., Yu T.M., Shu K.H., et al. Influence of pretransplantation dialysis time and lupus activity on outcome of kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2014;46:336-338.
173. Contreras G., Mattiazzzi A., Guerra G., et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200-1207.
174. Morales J.M., Serrano M., Martinez-Flores J.A., Perez D., Serrano A. Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis. *Transplantation* 2019;103(3):481-486. doi: 10.1097/TP.0000000000002510.
175. Wagenknecht D.R., Fastenau D.R., Torry R.J., et al. Risk of early renal allograft failure is increased for patients with antiphospholipid antibodies. *Transpl Int* 2000;(suppl 1):S78–S81.
176. Song D., Wu L.H., Wang F.M., Yang X.W., Zhu D., et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):12. doi: 10.1186/ar4142.
177. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., Amoura Z., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N., 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;13:281-291.
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;14:192-200.
180. Tarr T., Lakos G., Bhattoa H.P., et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39-45.
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;61:29-36.
182. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-242.
183. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:13651371.
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;15:38-49.
185. Legault K., Schunemann H., Hillis C., Yeung C., Akl E.A, 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 M.L., Gutierrez A.C., Le K.N. Indications for Rituximab Use in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26(7):832-838. 10.18553/jmcp.2020.26.7.832.
187. Park M.H., Caselman N., Ulmer S., Weitz I.C. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018;(16):2090-2094. doi: <https://doi.org/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;37:1249-1255.
189. Kello N., Khoury L.E, 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;24:519-525.
191. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M., et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 163:153-163.
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;60:5610-5619.
193. Andreoli L., Bertias G.K., 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. 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;103:264-281. doi: 10.1016/j.kint.2022.10.029.
195. Hoeltzenbein M., Tissen-Diabate T., Fietz A.K., 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.
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;38:133-141.
197. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-154.

198. Levy R.A., Vilela V.S., Cataldo M.J., et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-404. doi: 10.1191/096120301678646137.
199. Clowse M.E., Magder L., Witter F., et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-3647. doi: 10.1002/art.22159.
200. Koh J.H., Ko H.S., Kwok S.K., et al. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:210-217. doi: 10.1177/0961203314555352.
201. 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(13):1384-1391. doi:10.1177/0961203315591027.
202. Kaplan Y.C., Ozsarfaty J., Nickel C., Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:835-848.
203. Bramham K., Hunt B.J., Bewley S., et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011;38:1906-1913. doi: 10.3899/jrheum.100997.
204. Roberge S., Villa P., Nicolaides 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;31:141146. doi: 10.1159/000336662.
205. Xu T.T., Zhou F., Deng C.Y., et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:567-573. doi: 10.1111/jch.12541.
206. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;326:1186-1191.
207. Eudy A.M., Siega-Riz A.M., Engel S.M., et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:855-860.
208. Lightstone L., Hladunewich M.A. Lupus nephritis and pregnancy: concerns and management. *Semin Nephrol* 2017; 37: 347-353.
209. Gleeson S., Lightstone L. Glomerular disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:469-476.

210. Webster P., Wardle A., Bramham K., et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014;23:1192-1196
211. Russell M.D., Dey M., Flint J., Davie P., Allen A., 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: 1070-1076. doi: 10.1093/rheumatology/kes425.
213. de Jesús G.R., Rodrigues G., de Jesús N.R., et al. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:403. doi: 10.1007/s11926-013-0403-6.
214. Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A., 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;49:281-288. doi: 10.1093/rheumatology/kep373.
215. Ziakas P.D., Pavlou M., Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;115:1256-1262. 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;61:3657-3666.
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.
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.
219. Системная красная волчанка. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. 2003. М. «Литтерра»:169-180.

220. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Лиля А.М., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5–14.

Приложение А1. Состав рабочей группы 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 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» 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 – 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, 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

Конфликт интересов: ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

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 2020г. 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 полиартериит, 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; тромбозэмболические 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 48 час.

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 кровотока, 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: кахексия, 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 зависят 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 ЛС в руководстве по Рациональной фармакотерапия 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 2022г. № 1180-р. В этот перечень входят болезни костно-мышечной и соединительной ткани (коды по МКБ-10 М30-36), в том числе и системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 - М32.1), 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) Белимумаб**

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 белимумаба** 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 белимумаба** должна осуществляться в течение 1 часа, препарат не должен вводиться 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 зависят 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, пропафенон**, 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 зависят 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 2022г. № 1180-р.** В этот перечень входят болезни костно-мышечной и соединительной ткани (коды по МКБ-10 М30-36), в том числе и системная красная волчанка с поражением других органов и систем (код по МКБ-10 - М32.1), 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 устанавливают 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 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 2022г. № 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.

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;

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 (гипертония): 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 отторжение 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 Язвы полости рта Подострая кожная или дискоидная волчанка Острая кожная волчанка	2 2 4 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 Психоз Судороги	2 3 5
<i>Домен серозитов</i> Выпот в плевральных полостях или в перикарде Острый перикардит	5 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
<i>Иммунологические домены</i>	
<i>Домен антифосфолипидных антител</i>	
Антитела к кардиолипину IgG >40 GPL или к β 2ГП1 >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 включая

		галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение. Исключить подобные состояния, вызванные уреимией 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 клетке 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):

Общая оценка состояния пациента врачом (отметить соответственно состоянию Вашего пациента)	
---	--

Содержание (ключ):

