

УДК 616.611-002.524-008

ЛІКУВАННЯ ВОВЧАКОВОГО НЕФРИТУ

І.А. Палієнко, О.М. Кармазіна, О.М. Тарасенко

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. — дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, академік АН вищої освіти України, проф. Т.Д. Никула) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Ураження нирок при системному червоному вовчаку (СЧВ) залишається одним з найбільш поширених, важких і прогностично важливих вісцеритів. У 25–50% хворих СЧВ на початку захворювання є ознаки ураження нирок, а надалі вони діагностуються майже в 60% дорослих і 80% дітей. Незважаючи на те що нові методи лікування за останні десятиліття значно підвищили виживаність хворих на ВН (вовчаковий нефрит), далеко не усі хворі відповідають на імуносупресивну терапію, у 35% пацієнтів виникає хоч би один рецидив і у 5-20% через 10 років розвивається термінальна ниркова недостатність [1].

Основу СЧВ складає поліклональна гіперактивність В-клітинної системи, що виявляється неконтрольованою продукцією антитіл, і дефекти Т-клітинної саморегуляції, що приводять до порушення апоптозу клітин і процесу розпізнавання з втратою імунної толерантності до власних антигенів, в першу чергу ядерних. Серед ефекторних механізмів ниркового пошкодження виділяють комплемент, поліморфні клітини, моноцити, їх чинники адгезії і аттрактантні молекули, синтез цитокінів, хемокінів, ейкозаноїдів, ендотелінів тощо. Велике значення надається пошкодженню CD8- і CD4+ Т-клітинами і макрофагами інтерстицію з подальшим розвитком фіброзу і втратою перитубулярних капілярів. Потенційно нефритогенними вважаються антитіла до ДНК ізотипу IgG2b, що запускають класичну дорогу активації комплекменту. Анти-Ro- і анти-S1q +-антитіла асоціюються з важким ураженням нирок. Особливий вплив на клінічну картину хвороби і прогноз ВН мають антитіла, з якими зв'язують розвиток антифосфоліпідного синдрому (АФС) – антифосфоліпідні антитіла (АФА). До сімейства АФА відносяться: антитіла, що обумовлюють псевдопозитивну

реакцію Вассермана, антитіла, що реагують з кардіоліпіном (аКЛ) і іншими фосфоліпідами, а також так званий вовчаковий антикоагулянт (ВА) – антитіла, що подовжують *in vitro* час згортання крові у фосфоліпідзалежних коагуляційних тестах. Поліморфізм генів прокоагулянтних білків і природних антикоагулянтів може обумовлювати розвиток макро- і мікроангіопатій і трансформувати клінічну і морфологічну картину нефропатії при ВН [3].

Ураження нирок при ВКВ на сьогоднішній день представляється багатоплановим (табл.1).

Таблиця 1

Варіанти ураження нирок при СЧВ

Вовчаковий нефрит (6 морфологічних варіантів)
Інтерстиціальний нефрит
Судинні ураження

Морфологія ВН відрізняється значним поліморфізмом як в різних клубочках, так і в межах одного клубочка і характеризується проліферацією клітин клубочків, розширенням і інтерпозицією мезангіуму, мембранозними змінами, ураженням каналців і інтерстицію. Специфічними (хоча і не патогномонічними) для ВН морфологічними ознаками вважаються фібриноїдний некроз капілярних петель, ядерна патологія – каріорексис і каріопікноз, різке осередкове потовщення базальних мембран капілярів клубочків у вигляді «дротяних петель». Важливим елементом пошкодження є внутрішньосудинний тромбоз (фібринові і гіалінові тромби в просвіті капілярів), що можливо поєднується з наявністю АФА або імунних комплексів, кріоглобулінів. При імуногістохімії виявляють імуноглобуліни класу G, переважно IgG1 і IgG3; іноді, проте, переважає IGA або IGM. В 2004 році Міжнародне товариство нефрології (ISN) / Товариство ниркової патології уточнили і ліквідували недоліки попередньої класифікації ВН Всесвітньої організації охорони здоров'я [23]. Існують певні клінічні особливості клініко-лабораторних проявів при різних морфологічних формах ВН [3] (табл. 2). Для III, IV та V класів ВН виділяють ступені важкості [3, 4] (табл. 3).

Клініко-морфологічні співставлення при вовчаковому нефриті

Клас	Морфологічна форма	Депозити	Клінічні прояви
I	Нормальні клубочки А – нормальні при всіх видах дослідження; В – нормальні при світловій мікроскопії	Мезангіальні та субендотеліальні	Відсутні зміни в сечі, функція нирок нормальна. Прогноз сприятливий, однак можлива трансформація в більш тяжкий тип нефриту
II	Ураження мезангію А – розширення мезангію і/або помірна гіперклітинність; В – мезангіальна клітинна проліферація	Мезангіальні та субендотеліальні	Протеїнурія < 1 г/добу, гематурія. Функція нирок збережена. Розвиток нефротичного синдрому та ниркової недостатності нехарактерний. Прогноз сприятливий за відсутності трансформації в більш тяжкий тип нефриту
III	Вогнищево-проліферативний вовчаковий нефрит (ураження менше 50% клубочків): А – активні некротизуючі пошкодження; В – активні та склерозуючі пошкодження; С – склерозуючі пошкодження	Мезангіальні, субендотеліальні±субепітеліальні	Протеїнурія >1 г/добу, в 20 – 30% випадків виникає нефротичний синдром. Зміни сечового осаду носять помірний характер. Перебіг характеризується неухильним прогресуванням. Високий ризик розвитку хронічної ниркової недостатності, резистентність до імуносупресивної терапії. Прогноз відносно сприятливий у випадку адекватної терапії

IV	<p>Дифузно-проліферативний вовчаковий нефрит (важкий мезангіальний/мезангіокапілярний) (ураження більше 50% клубочків): А – з сегментарними пошкодженнями; В – з активними некротизуючими пошкодженнями; С – з активними та склерозуючими пошкодженнями; D – зі склерозуючими пошкодженнями</p>	<p>Мезангіальні, субендотеліальні±субепітеліальні</p>	<p>Виражена протеїнурія, гематурія, циліндрурія. Висока частота артеріальної гіпертензії та хронічної ниркової недостатності, низький рівень комплемента. Прогноз при неадекватній терапії несприятливий</p>
V A B C	<p>Мембранозний вовчаковий нефрит: А – чистий мембранозний гломерулонефрит; В, С, D – асоційований з пошкодженнями II класу</p>	<p>А – тільки субепітеліальні В, С, D – в сполученні з іншими</p>	<p>Протеїнурія >3 г/добу, нефротичний синдром. Ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія відносно рідко. Прогноз сприятливий для хворих з помірною протеїнурією, несприятливий – при тривалому нефротичному синдромі. Можлива спонтанна ремісія.</p>
VI	<p>Склерозуючий вовчаковий нефрит</p>		<p>Клінічні та лабораторні ознаки хронічної ниркової недостатності. Прогноз несприятливий.</p>

Критерії низького, помірного та важкого ступенів важкості для III, IV та V класів ВН

<i>Проліферативний нефрит (клас III або IV)</i>	
<i>Ступінь важкості</i>	<i>Клініко-морфологічні прояви</i>
Низький ступінь	Фокальний проліферативний нефрит (клас III) без несприятливих морфологічних ознак, таких як півмісяці, фібриноїдний некроз або виражений склероз (наприклад, індекс склерозу >3), або несприятливих клінічних ознак (нормальна функція нирок, протеїнурія <3 г/добу)
Помірний ступінь	М'яка хвороба з частковою ремісією або при її відсутності після початкової індукційної терапії, або відстрочена (сповільнена) ремісія (>6 міс)
	Фокальний проліферативний нефрит з несприятливими морфологічними ознаками або повторне (стійке) збільшення рівня сироваткового креатиніну щонайменше на 30%
Тяжкий ступінь:	Дифузний проліферативний нефрит (клас IV) без несприятливих прогностичних ознак
	Помірно тяжкий нефрит (як визначено вище), що не дає ремісії після 6–12 міс терапії, або проліферативний нефрит (вогнищевий або дифузний) з порушенням функцій нирок і фібриноїдним некрозом і півмісяцями більш ніж в 25% клубочків
	Змішаний мембранозний і проліферативний нефрит
	Проліферативний нефрит з вираженими склеротичними змінами в ізольованому виді або в комбінації з високою активністю (наприклад, індекс склерозу >4 або індекс склерозу >3, а індекс активності >10)
	Швидкопрогресуючий гломерулонефрит (подвоєння рівня сироваткового креатиніну впродовж 2–3 міс)

Продовження табл. 3

Мембранозна нефропатія (клас V)	
Ступінь важкості	Клініко-морфологічні прояви
Низький ступінь	Протеїнурія <3 г/добу з нормальною функцією нирок.
Помірний ступінь	Протеїнурія нефротичного рівня з нормальною функцією нирок.
Тяжкий ступінь	Протеїнурія нефротичного рівня в комбінації з порушенням функції нирок (збільшення рівня сироваткового креатиніну щонайменше на 30%)

Залежно від клінічної картини, перебігу і прогнозу виділяють наступні клінічні варіанти ВН: активний і неактивний (табл. 4) [3].

Таблиця 4

Клінічні варіанти ВН

<p>Активний нефрит: швидкопрогресуючий; повільнопрогресуючий: а) з нефротичним синдромом; б) з вираженим сечовим синдромом</p>
<p>Неактивний нефрит: з мінімальним сечовим синдромом або субклінічна протеїнурія</p>

При загостренні ВН проводиться інтенсивна імуносупресивна терапія (індукційна), за якою йде тривалий період менш інтенсивної підтримувальної терапії. Головне завдання індукційної терапії - припинення розвитку ушкодження, відновлення ниркової функції і індукція ремісії шляхом контролю імунологічної активності процесу. Підтримувальна терапія застосовується для закріплення ремісії і попередження загострень шляхом використання препаратів або режимів лікування з меншим ризиком ускладнень[3, 4, 8].

Адекватна індукційна терапія веде до ремісії імунно-

запальних проявів вовчаку, що дозволяє контролювати ниркові, позаниркові і серологічні ознаки хвороби.

У хворих на проліферативний ВН пригнічення запалення проявляється зменшенням гематурії, лейкоцитурії і клітинних циліндрів, а також зниженням або принаймні стабілізацією рівня креатиніну плазми. При цьому у багатьох хворих з безповоротними морфологічними змінами в тканині нирок рівень креатиніну може і не повернутися до норми.

Важливо пам'ятати, що стабільний рівень креатиніну плазми, який спостерігається впродовж якогось періоду подальшого спостереження, не гарантує стабільність функції нирок у майбутньому, оскільки прогресуючий гломерулосклероз розвивається і при відсутності клінічних маркерів запалення.

Зниження рівня протеїнурії — інший важливий маркер відповіді на імуносупресивну терапію. Проте для максимального зниження екскреції білка вимагається значно більше часу, ніж для зменшення активності сечового осаду.

У хворих з мембранозною нефропатією протеїнурія обумовлена наявністю субепітеліальних депозитів імунних комплексів які тривалий час не піддаються руйнуванню. У низці досліджень, присвячених проліферативному ВН, виявлено, що після 6 місяців індукційної терапії протеїнурія в межах 1,0-1,6 г/сут зберігалася і у хворих із сприятливим надалі нирковим результатом.

Рівень креатиніну плазми і протеїнурія окрім своєї ролі маркерів активності нефриту, є важливими показниками віддаленого прогнозу.

Важливість досягнення клінічної ремісії ВН ("неактивний" сечовий осад, рівень креатиніну плазми $\leq 1,4$ мг/дл і добова протеїнурія ≤ 330 мг/день) продемонстрована Lupus Nephritis Collaborative Study Group (США), що встановила в 2000 р., що ниркова виживаність хворих що досягли клінічної ремісії, істотно вище, ніж серед тих, що не досягли ремісії: 5-річна — відповідно до 94 і 46%, 10-річна — 94 і 31% .

Виділяють критерії відповіді на лікування ВН [4] (табл. 5).

Несприятливими прогностичними чинниками на початку індукційної терапії є:

- демографічні ознаки (молодий вік, чоловіча стать, афроамериканська раса)

Таблиця 5

Критерії відповіді на лікування в фазі індукції та підтримуючого лікування ВН

Фаза лікування	Відповідь	Критерії
Індукційна терапія	Ремісія або відповідь на лікування	Зниження протеїнурії до <1 г/добу з нормальним рівнем сироваткового альбуміну, неактивним сечовим осадом і покращенням або стабільною функцією нирок.
	Часткова ремісія чи часткова відповідь на лікування	Суттєве зниження рівня протеїнурії (наприклад, у хворих з нефротичним синдромом, зниження протеїнурії в межах $\geq 50\%$ до <3 г/добу, у хворих без нефротичного синдрому, які відповідають критеріям ремісії або відповіді на лікування, – до ≤ 1 г/добу) при покращенні або стабільній функції нирок.
	Відсутність відповіді на лікування	Персистуюча протеїнурія ≥ 3 г/добу або будь-який рівень протеїнурії при альбуміні сироватки <3 г/дл або прогресуючому погіршенні функції нирок (наприклад, при $\geq 33\%$ или $>0,3$ мг/дл збільшенні від вихідного рівня креатиніну) після перших 6–12 міс лікування.
Підтримуюче лікування (у хворих, які досягли ремісії або з відповіддю на лікування)	Рецидив або загострення	Протеїнуричне: збільшення протеїнурії >2 г/добу або $>0,5$ г/добу, але при рівні сироваткового альбуміну $<3,5$ г/дл (у хворих з частковою відповіддю та протеїнурією в межах нефротичного рівня – збільшення добової протеїнурії на $>50\%$).
		Нефритичне: незначне (активний сечовий осад з дисморфними еритроцитами та еритроцитарними циліндрами), помірне (активний сечовий осад з протеїнурією ≥ 1 г/добу) або тяжке (активний сечовий осад зі збільшенням на 30% рівня сироваткового креатиніну ≤ 6 міс).

- риканська етнічна приналежність),
- клінічні ознаки (важка гіпертензія одночасне залучення інших важливих органів і антифосфоліпідний синдром, затримка з початком імуносупресивної терапії більше 6 місяців, вагітність),
 - лабораторні дані (важка анемія).

Несприятливими прогностичними чинниками після початку індукційної терапії є:

- неможливість досягти ремісії впродовж перших 6 місяців,
- погану прихильність хворого до лікування,
- неконтрольована гіпертензія [4].

Незважаючи на численні клінічні дослідження, питання про оптимальну терапію залишається предметом дебатів. На жаль, більшість досліджень (навіть проспективні і контрольовані) страждають загальними недоліками — такими, як невелике число хворих, різний їх расовий і соціально-економічний склад, різні критерії включення і, що особливо важливо, — короткий період подальшого спостереження.

Хворі на ВН з класом I і II не вимагають ніякої терапії, спрямованої на нирку [8]. У більшості пацієнтів будуть добрі довгострокові ниркові результати і потенційна токсичність будь-якого імунодепресивного лікування негативно змінить відношення вигоди до ризику лікування. Виключення — група ВН з синдромом мінімальних змін або вовчаковою подоцитопатією, яка відповідає на короткий курс кортикостероїдів у високій дозі [16, 15].

Оптимальний контроль артеріальної гіпертензії через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є наріжним каменем консервативної терапії ВН [5, 11]. Інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту і блокатори рецептора ангіотензину є першою лінією антигіпертензивної терапії. Ці препарати зменшують внутрішньоклубочковий тиск, зменшують сечове виділення білка і затримують прогресування хронічної ниркової хвороби. В щурячій моделі ВН показана протизапальна дія каптоприлу і істотне зменшення рівнів анти-ssDNA і анти-dsDNA антитіл під його впливом [36].

У хворих проліферативним ВН призначаються ГК (преднізо-

лон 1 мг/кг/день) щонайменше впродовж 4 тижнів. У залежності від клінічної відповіді доза знижується до підтримувальної (5-10 мг/день) впродовж, приблизно, 2 років. При гострому початку і високій активності процесу терапія ГК може починатися з метилпреднізолону в дозі до 1000 мг/день впродовж 3 днів.

При лікуванні помірних і важких форм проліферативного ВН показана внутрішньовенна інтермітуюча пульс-терапія циклофосфамідом (ЦФА) (0,5-1 г/м²), яка асоціюється з кращим профілем токсичності, чим щоденне вживання ЦФА внутрішньо [18]. Після початкового етапу індукційної терапії для зниження ризику загострень обов'язковий період підтримувального лікування.

Розширені курси внутрішньовенного ЦФА (15 і більше пульсів в порівнянні з коротким курсом з 7 пульсів) збільшують частоту стійкої аменореї і асоціюються з істотними витратами і незручністю лікування. Шість пульсів внутрішньовенного ЦФА щомісячно, з подальшими щоквартальними пульсами з низькими дозами глюкокортикоїдів (ГК), були ефективними і попереджали загострення краще ніж короткий режим, обмежений одними тільки шістьма дозами.

Подальше (більше 10 років) дослідження хворих, що лікуються внутрішньовенним застосуванням ЦФА, показало тривалу ремісію після відміни лікування у 40% хворих з помірно-важкою нирковою хворобою, причому на імуносупресивну терапію відповіли 85% усіх пацієнтів. Навіть серед хворих, що не досягли ремісії, тільки у 50% розвинулася термінальна ниркова недостатність, що свідчить про протективний ефект ЦФА навіть у хворих, що мало відповідають на лікування [4, 14, 35, 12, 37, 17, 20, 38].

Тому протокол, що включає 6 пульсів ЦФА (0,5-1 г/м²) через 1-місячні інтервали з подальшими щоквартальними пульсами впродовж не менше року після розвитку ремісії на фоні низьких доз ГК, вважається одним з найефективніших.

Дослідження, проведені на змішаній популяції (переважно — європеїди і 20% афроамериканців), показали, що комбінована внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном (МП) і ЦФА покращує ниркові результати без наростання токсичності та дає кращі віддалені результати, ніж кожний з режимів. Таким чином у хворих з важкою хворобою впродовж періоду індукції щомісячну

пульс-терапію внутрішньовенним ЦФА слід комбінувати з внутрішньовенним введенням МП [8].

Оваріальна токсичність (пов'язана як з віком, так і з дозою ЦФА), інфекції (особливо герпес-зостер) загострення (приблизно у 1/3 хворих), неповна відповідь на лікування і, в окремих випадках, рефрактерність до терапії, виявлені в цих дослідженнях, віднесені до серйозних недоліків цитостатичної терапії.

Стурбованість токсичністю у поєднанні з даними, що захворювання у представників європеїдної раси може бути менш важким, привело до пошуку альтернативних протоколів для введення ЦФА і до виконання Euro - Lupus Nephritis Trial (ELNT). В цьому дослідженні було рандомізовано 90 пацієнтів з проліферативним або мембранозно-проліферативним ВН, які отримували стандартні шість щомісячних пульсів ЦФА з щоквартальними щомісячними вливаннями або коротий курс з 500 мг внутрішньовенного ЦФА кожні 2 тижні для шести доз (сумарна доза, 3 г) з подальшим застосуванням азатіоприну (АЗА) (2 мг/кг в день). Обидва режими були однаково ефективні для різних ниркових і екстраренальних проявів, але у коротшого режиму було менше токсичності зі значно менш серйозними і інфекційними ускладненнями. Навіть через 10 років не знаходять відмінностей в ефективності цих режимів [19].

Важливо, що у хворих з м'якшими формами хвороби можуть використовуватися менш агресивні курси внутрішньовенного ЦФА з ефективністю, порівнянною з такою при вищих дозах, але з меншою токсичністю.

Перше дослідження мофетилу мікофенолату (ММФ) в якості індукційної терапії, виконане на 42 пацієнтах які отримували впродовж року ММФ перорально (2 г/день впродовж 6 місяців, надалі 1 г/день впродовж 6 місяців) або 6 місяців пероральний ЦФА (2,5 мг/кг в день), потім АЗА (1,5 мг/кг в день) впродовж 6 місяців. Обидві групи отримували глюкокортикоїди. Через 12 місяців повна ремісія спостерігалася в першій групі у 81% хворих, у другій — 76 %, часткова ремісія відповідно у 14 і 14 %, загострення відповідно у 15 і 11 %, інфекції менше були поширені в групі з ММФ, і смертність була тільки другій групі (0 проти 10 %). Довгострокове продовження цього дослідження показало подвоєння

креатиніну в групі ММФ у 6.3 % хворих а в і групі ЦФА (10.0 %), інфекційні ускладнення виникали значно рідше в групі ММФ (13 проти 40 %) [21].

Американське дослідження ММФ індукції на 140 хворих (> 50%- афро-американці) з проліферативним та мембранозним ВН, включало застосування внутрішньовенного ЦФА щомісячного пульсу у порівнянні з пероральним ММФ до 3 г щоденно на фоні ГК. Повна та неповна ремісії через 6 місяців значно більше були поширені в групі ММФ (52 %) чим ЦФА (30 %). Знову, профіль побічних ефектів був кращий в групі ММФ, і через 3 роки не було ніяких істотних відмінностей в числах пацієнтів з нирковою недостатністю або смертністю [28].

Підсумовуючи ці факти, слід констатувати, що хоча дані про використання ММФ обнадійливі, очевидно, цей препарат не може замінити комбінацію внутрішньовенного ЦФА і МП в якості методу вибору для лікування помірно важкого і важкого ВН.

Особливо справедливо це для найбільш важких випадків, де ЦФА має доведену ефективність, що продемонстровано в дослідженнях у хворих виключно з важким проліферативним ВН (визначуваним по підвищеному рівню креатиніну наявності у біоптатах фібриноїдного некрозу або півмісяців, або того і іншого одночасно, із залученням до процесу більш ніж 25% клубочків). Потрібно сподіватися, що така ж ефективність буде продемонстрована і для ММФ [9].

Ритуксімаб, моноклональне антитіло проти CD20, показав ефективність у деяких хворих на ВН, стійкий до ЦФА та ММФ. Проте, нещодавні дані двох рандомізованих випробувань, в яких ритуксімаб або плацебо були додані до стандартних імунодепресивних режимів, були не в змозі показати ніякої статистично істотної відмінності в первинній клінічній кінцевій точці через 1 рік [3, 17, 11, 32, 13].

Інша стратегія індукції, що включає мультицільову терапію інгібітором кальциневрину (такролімус) з ММФ або азатиоприном плюс ГК досліджена на 40 хворих з проліферативним і мембранозним ВН (клас IV ISN + V) порівняно з внутрішньовенним ЦФА плюс стероїди. Аналіз показав вищу норму повного звільнення з мультицільовою терапією в і 6 і 9 місяців (50 і 65 %, відповідно)

чим з ЦФА (5 і 15 %, відповідно). Несприятливі події були нижчі в мультицільовій групі також [10, 33, 24, 34].

Застосування плазмаферезу не показало переваг щодо прогресування хвороби та виживання хворих, хоча він може використовуватись за наявності антифосфоліпідних та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл [37].

Лікування ВН V класу, або мембранозного нефриту з протеїнурією донефротичного рівня потребує подальших досліджень і, можливо, не вимагає ніякої терапії поза блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Для хворих з нефротичним синдромом є варіанти лікування, що включає курс перорального циклоспорину або такролімус, щомісячно внутрішньовенний пульс ЦФА, пероральний ММФ або АЗА плюс ГК [31, 8, 25, 6].

Підтримувальна терапія.

ГК залишаються головним компонентом лікування у фазі підтримуючої терапії, і немає ніяких клінічних досліджень, які включають їх використання [8].

Хоча і внутрішньовенний і пероральний ЦФА використовувалися для підтримуючої терапії, їх застосування більше 3 - 6 місяців треба уникати через токсичність, яка включає облисіння, геморагічний цистит, рак сечового міхура, ушкодження гонад і ранню менопаузу [8].

АЗА і ММФ за рівної ефективності мають значно нижчу довгострокову токсичність, на 80 % нижчий ризик для аменореї і на 65 - 70 % нижчий ризик інфекції [29].

Еквівалентність ММФ і АЗА показано у дослідженні після індукції з внутрішньовенним ЦФА у 105 хворих з класом III (31 %), IV (58 %), або V (10 %) ВН, із застосуванням АЗА (максимальна щоденна доза 124 мг) або ММФ (максимальна щоденна дозу 2.0 г) впродовж 3 років. Деякі дослідження показали перевагу ММФ перед АЗА. Для хворих з ремісією, що виникає впродовж 6 місяців, підтримувальна терапія ММФ впродовж перших 1-2 років ремісії може бути прийнятніша, ніж лікування АЗА [8, 22, 26, 27].

АЗА в дозах 1 до 2,5 мг/кг в день, виявився безпечним при тривалому лікуванні [30].

Лікування ВН узагальнено в табл. 6.

Таблиця 6

Лікування різних класів і ступенів важкості ВН

<i>Клас</i>	<i>Ступінь важкості нефриту</i>	<i>Індукційна терапія</i>	<i>Підтримувальна терапія</i>
I	Не виділяється	Не потребує спеціальної терапії	Не потребує спеціальної терапії
II	Не виділяється	Потребує спеціальної терапії, якщо протеїнурія більше 1г/добу. Показаний преднізолон в дозах 20-40 мг/добу впродовж 1-3 місяців	Низькі дози ГК
III-IV	Низький	Високі дози ГК (наприклад, преднізолон 0,5–1,0 мг/кг за добу з поступовим зниженням впродовж 3 міс до дози 0,125 мг/кг через день) як монотерапія або в комбінації з АЗА (1–2 мг/кг за добу). Якщо ремісії немає впродовж 3 міс – лікувати як нефрит помірної важкості	Низькі дози ГК (наприклад, преднізолон $\leq 0,125$ мг/кг через день) як монотерапія чи з АЗА (1–2 мг/кг). Потім – подальше поступове зниження дози кожен рік в період ремісії
	Помірний	ММФ (2 мг/добу) (або АЗА) з ГК, як описано вище. Якщо ремісія відсутня 6 міс – перейти до наступного варіанту лікування. Пульс-терапія ЦФА ізольована або в комбінації з пульс-терапією ГК впродовж перших 6 міс (всього 7 сеансів). У європеїдів можна використати низькі дози	Якщо ремісія зберігається впродовж перших 6–12 міс, доза ММФ може бути знижена до 1,5 г/добу на 6–12 міс, потім – до 1 г/добу. Розглянути подальше зниження дози в кінці кожного року знаходження в

Продовження табл. 6

		внутрішньовенного ЦФА (6 сеансів пульс-терапії, 1 раз в 2 нед, з фіксованою дозою – по 500 мг). Фонове лікування – ГК по 0,5 мг/кг за добу впродовж 4 тиж., потім – зниження дози	ремісії. АЗА або ЦФА щоквартально
	Тяжкий	Щомісячна пульс-терапія ЦФА в комбінації з пульс-терапією ГК впродовж 6–12 міс. При відсутності відповіді – розглянути можливість застосування ММФ або ритуксимабу	Щоквартально пульс-терпія ЦФА щонайменше впродовж 1 року після розвитку ремісії, або АЗА, або ММФ
V	Низький	Високі дози ГК як монотерапія аба в комбінації з АЗА	Низькі дози ГК як монотерапія або в комбінації з АЗА
	Помірний та тяжкий	Пульс-терапія ЦФА 1 раз в 2 міс (6 сеансів) як монотерапія або в комбінації з метилпреднізолоном. Циклоспорин А (3–5 мг/кг за добу), монотерапія або з АЗА. Високі дози ГК з ММФ	Низькі дози ГК як монотерапія або в комбінації з АЗА, або АЗА
VI	Не виділяється	Активне лікування СЧВ, гемодіаліз, трансплантація нирки	Активне лікування СЧВ, гемодіаліз, трансплантація нирки

Досліджується ефективність при ВН окрелізумабу, абатасепту, беліумабу, лаквінімоду [8].

ЛІТЕРАТУРА

1. Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, под-

- ходы к лечению / Т.Н. Краснова // Современная ревматология. - 2008. - № 3.- С.18 – 22.
2. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом / А.В. Торгашина, С.К. Соловьев, Е.Н. Александрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 4. - С. 14-26.
 3. Ревматология: национальное руководство / под. ред. Насонова Е.Л, Насоновой В.А. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. – 720 с.
 4. Шилов Е. Волчаночный нефрит: современная терапия / Е. Шилов // Врач.- 2009.- № 7.- С. 18-22.
 5. 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 / S. Duran-Barragan, G. Jr. McGwin, L.M. Vila [et al.] // Rheumatology (Oxf). – 2008. –Vol. 47.- P.1093–1096.
 6. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade / K.C. Tse, M.F.Lam, S.C.Tang [et al.] // Lupus 16. – 2007. – P. 46–51.
 7. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: The first fifty patients / T.Y. Lu, K.P. Ng, [et al.] // Cambridge Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – P. 482–487.
 8. Bomback Andrew S. Updates on the Treatment of Lupus Nephritis/ Andrew S. Bomback, Gerald B. Appel // J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. – Vol. 21. - P. 2028–2035.
 9. Boumpas D.T. A decade of mycophenolate mofetil for lupus nephritis: is the glass half-empty or half-full? / D.T. Boumpas, G.K Bertsias, J. E Balow // Ann. Rheum. Dis. December. - 2010. - Vol. 69, N 12.
 10. Clinical assessment of tacrolimus therapy in lupus nephritis: One-year follow-up study in a single center /Y. Asamiya, K. Uchida, S. Otsubo [et al.] // Nephron Clin. Pract. – 2009. - Vol.113.- P. 330–336.
 11. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data / M. MacKinnon, S. Shurraw, A. Akbari

- [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 8–20.
12. Dooley M.A. Human clinical trials in lupus nephritis / M.A. Dooley, R.J. Falk // *Semin Nephrol.* – 2007. – Vol.27.- P. 115–127.
 13. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial / J.T. Merrill, C.M. Neuwelt, D.J. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheum.* – Vol. 62. – P. 222–233.
 14. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias, J. P. Ioannidis, J. Boletis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2008. – Vol.67. - P.195–205.
 15. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus / S.W. Kraft, M.M. Schwartz , S.M. Korbet [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P.175–179.
 16. Han T.S. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis / T.S. Han, M.M. Schwartz, E.J. Lewis // *Lupus* 15. – 2006. - P. 71–75.
 17. Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus Biologics / M. Haubitz // *Targets & Therapy.* – 2010.- Vol. 4.- P. 263–271.
 18. Houssiau F.A. Cyclophosphamide in lupus nephritis / F.A. Houssiau // *Lupus* 14. – 2005. - P. 53–58.
 19. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide / F.A. Houssiau, C.Vasconcelos, D.D'Cruz // *Arthritis Rheum.* – 2002.- Vol. 46. - P. 2121–2131.
 20. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Lee, J.H. Woo, S.Choi // *Lupus* 19. – 2010. – P. 703–710.
 21. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis / TM. Chan, KC Tse, CS Tang [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. - P. 1076–1084.
 22. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis:

- Mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide / G. Contreras, E. Tozman, N. Nahar [et al.] // *Lupus* 14 [Suppl. 1]. – 2005.P.33–38.
23. Markowitz G.S. Classification of lupus nephritis / G.S. Markowitz, V.D. D'Agati // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – Vol. 18. – P. 220–225.
24. Miyasaka N/Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: A placebo-controlled double-blind multicenter study / N. Miyasaka, S. Kawai, H. Hashimoto// *Mod. Rheumatol.* – 2009. – Vol.19. – P. 606–615.
25. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis / J. Radhakrishnan, D.A. Moutzouris, E.M. Ginzler [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – P. 152–160.
26. Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for proliferative lupus nephritis: a long-term observational prospective study/ Katerina Laskari, Clio P Mavragani [et al.] // *Athanasios G. Tzioufas Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol.12. – P.208.
27. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials / B. Zhu, N. Chen, Y.Lin [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1933–1942.
28. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis / E.M. Ginzler, M.A. Dooley, C. Aranow C [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. - P. 2219–2228.
29. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis / G.M. Sahin, S. Sahin, S. Kiziltas [et al.] // *Ren Fail.* – 2008. – Vol. 30. – P. 865–869.
30. Nossent H.C. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis / H.C. Nossent, W. Koldingsnes // *Rheumatology (Oxford).* - 2000. – Vol. 39, 9. – P. 969–974.
31. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy HA III . Austin, G.G. Illei, M.J. Braun [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009.- Vol. 20 - P. 901–911.
32. Rituximab in severe lupus nephritis: Early B-cell depletion affects long-term renal outcome / C. Melander, M. Sallee, P. Trollet

- [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 4. – 2009. – P. 579 – 587.
33. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy H. Bao, ZH. Liu, HL Xie [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. Vol. 19. - P. 2001–2010.
34. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria / A. Uchino, H. Tsukamoto, H. Nakashima [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2010. – Vol. 28. – P. 6–12.
35. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade / G.K.Bertsias, E. Jane, Salmon, T. Dimitrios [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2010.- Vol. 69. - P. 1603–1611.
36. The role of aldosterone blockade in murine lupus nephritis / S.U. Monrad, P.D. Killen, M.R. Anderson [et al.] // Arthritis Res. Ther. 10. – 2008. - R5.
37. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials / R.S. Flanc , M.A. Roberts, G.F.M. Strippoli, [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2004. – Vol. 43. - P. 197–208.
38. Waldman M. Update on the treatment of lupus nephritis / M. Waldman, G.B. Appel // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70. – P. 1403–1412.

SUMMARY

TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS

Paliienko I.A., Karmazina O.M., Tarasenko O.M.

(Kyiv)

Treatment for lupus nephritis involves intensive induction therapy followed by less intensive maintenance therapy. Treatment is performed to induce and maintain remission and includes glucocorticoids, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, azathioprine. Updates schemes induction and maintenance treatment of different morphological forms of lupus nephritis were described.