Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений

Панафидина Т.А., Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Поражение почек — самое частое из тяжелых проявлений СКВ, развивается у 40–80% пациентов и у 15–20% из них прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности. Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с волчаночным нефритом (ВН) рекомендована биопсия почки. В статье представлены методы лечения ВН в зависимости от морфологического класса с подробным описанием дозы, способа введения и длительности приема различных групп препаратов в индукционную и поддерживающую фазы лечения, особенности терапии рефрактерного ВН. Учитывая, что пациенты с СКВ в целом и с ВН, в частности, имеют повышенную частоту сердечно-сосудистых осложнений, предложены методы воздействия на традиционные и специфические факторы риска кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; индукционная фаза лечения; поддерживающая фаза лечения; рефрактерный нефрит; кардиоваскулярные заболевания; традиционные факторы риска; специфические факторы риска.

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина; panafidina@inbox.ru

Для ссылки: Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4–8.

General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events

Panafidina T.A., Popkova T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology, which is characterized by the hyperproduction of organ-nonspecific autoantibodies to various components of the cell nucleus with the development of immunoinflammatory tissue and visceral damages. Kidney damage is one of the most common severe manifestations of SLE, which develops in 40–80% of patients and, in 15–20% of them, progresses to end-stage renal failure. A renal biopsy is recommended for all patients with lupus nephritis (LN) when choosing a successful treatment policy added by immunosuppressive therapy.

The paper presents treatments for LN according to its morphological class with a dosage detailed description, a route of administration, and the duration of intake of different drug groups in the induction and maintenance phases of treatment, as well as the specific features of therapy for refractory LN. Taking into account that patients with SLE in general and those with LN in particular have an increased rate of cardiovascular events, the authors have proposed exposures to traditional and specific risk factors for cardiovascular diseases.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; induction phase of treatment; maintenance phase of treatment; refractory nephritis; cardiovascular diseases; traditional risk factors; specific risk factors.

Contact: Tatiana Aleksandrovna Panafidina; panafidina@inbox.ru

For reference: Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4–8.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-4-8

Поражение почек — самое частое из тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ), развивается у 40–80% пациентов и у 15–20% из них прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [1, 2]. Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), волчаночный нефрит (ВН) определяется как персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут и/или выявление >5 эритроцитов, >5 лейкоцитов либо цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при

отсутствии инфекции мочевых путей, или как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки [3].

Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с ВН рекомендована биопсия почки (при отсутствии противопоказаний). Результаты биопсии следует оценивать по классификации ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003) с определением морфологического типа нефрита (класс IPVI) [4, 5].

ЛЕКЦИЯ

Классификация ВН:

Класс I. Минимальные изменения мезангиума.

Класс II. Мезангиопролиферативный ВН.

Класс III. Очаговый ВН (<50% пораженных клубочков):

IIIА — активное повреждение;

IIIА/С — активное и хроническое повреждение;

IIIС — хроническое повреждение.

Класс IV. Диффузный ВН (≥50% пораженных клубочков):

IVА — активное повреждение;

IVА/С — активное и хроническое повреждение;

IVС — хроническое повреждение.

Класс V. Мембранозный ВН (утолщение базальной мембраны клубочков, одновременно могут быть изменения, характерные для III и IV классов).

Класс VI. Прогрессирующий нефросклероз без признаков активности (≥90% склерозированных клубочков).

Целесообразно проводить иммунофлюоресцентное или иммуногистохимическое исследование биоптата (определение депозитов IgG, IgA, IgM, C3, C1q, κ- и λ-легких цепей) и по возможности электронную микроскопию, позволяющую выявить пролиферативные и мембранозные изменения [3]. В реальной клинической практике биопсия почки не всегда возможна, даже при отсутствии у пациента противопоказаний. Установлена связь между особенностями мор-

фологической картины гломерулонефрита и его клиническими проявлениями, прогнозом, позволяющая эмпирически предположить класс нефрита (см. таблицу) [1, 6].

Иммуносупрессивная терапия всегда применяется при ВН III, IV, V классов, при определенных клинических и лабораторных показателях она используется и при ВН I и II классов, но, как правило, таким пациентам назначения иммуносупрессантов не требуется. При VI классе (склероз >90% клубочков) показана подготовка к гемодиализу и трансплантации почки, в этих случаях иммуносупрессивная терапия используется только при наличии внепочечных проявлений СКВ. Классификационные градации «А» и «С» указывают на степень активности (потенциально обратимые изменения) и хронизации (необратимые изменения) ВН. При преобладании хронизации гистопатологических изменений вероятность ответа на иммуносупрессию незначительна.

При лечении иммуносупрессантами выделяют *индукционную* фазу, направленную на достижение ремиссии (продолжительностью 3–6 мес), и *поддерживающую ремиссию фазу*.

В индукционную фазу лечения ВН III и IV классов (рекомендации Всемирной организации здравоохранения) применяют следующие режимы:

1. EUROLUPUS — внутривенное (в/в) введение низких доз циклофосамида (ЦФ) — по 500 мг 1 раз в 2 нед на про-

Клинико-морфологические сопоставления при ВН

Класс нефрита (классификация ISN/RPS)	Морфологические особенности	Клинические проявления
Класс I. Минимальные изменения мезангиума	Нормальные клубочки при световой микроскопии, отложения иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном или электронно-микроскопическом исследовании	Отсутствуют изменения в моче, функция почек нормальная. Прогноз благоприятный. Возможна трансформация в более тяжелый тип ВН
Класс II. Мезангиопролиферативный ВН	Расширение мезангия, пролиферация мезангиальных клеток, субэпителиальное или субэндотелиальное отложение небольшого количества иммунных комплексов	Протеинурия <1 г/сут, гематурия. Функция почек сохранена. Развитие нефротического синдрома и почечной недостаточности не характерно. Прогноз благоприятный при отсутствии трансформации в более тяжелый морфологический тип ВН
Класс III. Очаговый ВН	Активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением <50% клубочков	Протеинурия >1 г/сут, в 20–30% случаев развивается нефротический синдром. Умеренные изменения характера мочевого осадка. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием. Высокий риск развития ХПН. Прогноз относительно благоприятный в случае адекватной терапии
Класс IV. Диффузный ВН	Морфология та же, что и при ВН III класса, но в процесс вовлечено ≥50% клубочков	Выраженные протеинурия, гематурия, цилиндрурия, низкий уровень компонентов комплемента. Высокая частота АГ и ХПН различной степени тяжести, резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный
Класс V. Мембранозный ВН	Равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных депозитов	Протеинурия >3 г/сут, нефротический синдром с активным мочевым осадком. Почечная недостаточность и АГ относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для больных с невыраженной протеинурией, более серьезный при нефротическом синдроме. У части больных возможна спонтанная ремиссия
Класс VI. Прогрессирующий нефросклероз	Диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз	Клинические и лабораторные признаки ХПН различной выраженности. Прогрессирование почечной недостаточности часто сопровождается уменьшением выраженности экстраренальных проявлений СКВ и снижением лабораторных признаков активности болезни. Прогноз неблагоприятный

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЛЕКЦИЯ

тяжении 3 мес или пероральный прием микофенолата мофетила (ММФ) по 2–3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) – в/в введение метилпреднизолона по 500–750 мг 3 дня подряд + прием преднизолона (ПЗ) *per os* в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед.

2. NIH-режим (разработан National Institute of Health, NIH, USA) – в/в введение высоких доз ЦФ – по 0,5–1 г/м² 1 раз в месяц на протяжении 6 мес в сочетании с ПЗ *per os* в дозе 0,7–1,0 мг/кг/сут с последующим переходом на низкие дозы ГК.

Если пациенты с ВН III и IV классов имеют факторы неблагоприятного прогноза: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фибриноидные некрозы по данным биопсии, то целесообразны применение высоких доз ЦФ – 0,5–1 г/м² в/в 1 раз в месяц в течение 6 мес или пероральный прием ЦФ 2–2,5 мг/кг/сут в сочетании с ПЗ *per os* в дозе 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 3 мес, возможно также назначение ММФ в дозе 2–3 г/сут.

Азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут может применяться в индукционную фазу у пациентов с ВН III, IV классов, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, и при наличии противопоказаний к терапии ЦФ, ММФ или их недоступности, а также у пациентов с ВН II класса с уровнем протеинурии >1 г/сут и/или гематурией в сочетании с ПЗ *per os* 0,25–0,5 мг/кг/сут.

Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом включает применение ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг/сут, альтернативой могут быть ЦФ, циклоспорин (ЦС), такролимус (Такро). При ВН V класса без нефротического синдрома успешно используются АЗА и ЦС.

Поддерживающая фаза терапии ВН III, IV, V классов: ММФ 2 г/сут или АЗА 2 мг/кг/сут на протяжении не менее 3 лет в сочетании с низкими дозами ПЗ (5–7,5–10 мг/сут), возможно применение ЦС. Следует помнить, что в ходе длительной иммуносупрессивной терапии необходимо тщательно мониторировать развитие неблагоприятных реакций (инфекции, цитопения, тератогенный эффект и др.) [2, 7–13].

Цель терапии ВН – достижение *полного ответа*, под которым подразумевают снижение уровня суточной протеинурии <0,5 г/сут + нормальная СКФ (± 10 –20% отклонения от нормы), или *частичного ответа* – снижение уровня суточной протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного + нормальная СКФ. Частичный ответ должен быть достигнут в течение 6–12 мес (не позже) после начала индукционной фазы терапии, полный ответ – в течение 2 лет. *Ремиссией* нефрита следует считать протеинурию $\leq 0,2$ г/сут в сочетании с нормальными показателями СКФ [11].

Около 20–30% пациентов с ВН резистентны к индукционной терапии.

Рабочее определение рефрактерного нефрита:

- отсутствие снижения суточной протеинурии и ухудшение СКФ к 4-му месяцу терапии,

или

- отсутствие частичного ответа на терапию к 12 мес,

или

- отсутствие полного ответа на терапию к 24 мес.

Тактика лечения рефрактерного нефрита: комбинации в/в введения ЦФ, в том числе мегадозы 0,75–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (NIH-режим), или ММФ 2–3 г/сут с ГК, в/в введение

ритуксимаба (РТМ) по 500–1000 мг 1 раз в 1–2 нед, максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес, человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) 0,5–1,0–2,0 г/кг, плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [2].

ВВИГ, за исключением болезни Кавасаки и дерматомиозита у взрослых, не является препаратом выбора у больных СКВ. В клинической практике применение ВВИГ при СКВ целесообразно в случаях развития иммунодефицита, инфекционных осложнений, а также неэффективности ГК и иммуносупрессантов, особенно у лиц с аутоиммунными цитопениями, поражением центральной нервной системы, васкулитом и ВН. При ревматических заболеваниях схема введения препарата не стандартизирована, обычно применяются дозы 0,4–2 г/кг в месяц: по 1 г/кг в течение 2 дней или по 0,4 г/кг 5 дней. Курсы лечения повторяют ежемесячно, так как период полужизни иммуноглобулина составляет от 4 до 6 нед. При выборе препарата необходимо обращать внимание на содержание IgG (оно должно быть не менее 95%) и IgA (должно быть минимальным). Предварительно, до назначения ВВИГ, в сыворотке крови пациента следует определять концентрацию IgA (не должно быть его дефицита) во избежание анафилаксии. В очень редких случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность. По данным литературы, до 90% ассоциированных с ВВИГ нарушений функции почек связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [14, 15].

Основным показанием для плазмафереза у больных СКВ является быстропрогрессирующий ВН, резистентный к стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами, ассоциированный с криоглобулинемией и развитием гиперкоагуляции. Чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов плазмафереза, удаляя 1500–2500 мл плазмы, с интервалами между ними в 2–3 дня, в некоторых случаях возможно его проведение в течение 3 нед. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого сеанса вводят 5 мг/кг ЦФ и 15–20 мг/кг метилпреднизолона. Проведение плазмафереза после инфузий ВВИГ или РТМ нецелесообразно, поскольку значительная часть этих препаратов будет удалена. Плазмаферез противопоказан больным с выраженной гипопроотеинемией (<50 г/л) [16].

Больным с ВН и отеками рекомендуют максимально ограничить употребление продуктов, содержащих соль (до 88 экв натрия в день, что соответствует 2 г или 1/5 чайной ложки). Объем жидкости за сутки в целом не должен превышать объема диуреза более чем на 200–300 мл. При определении показаний к назначению диуретиков на начальном этапе важна оценка внутрисосудистого объема для выделения группы больных с гиповолемией. Симптомы гиповолемии – тахикардия, низкое (или низконормальное) артериальное давление, признаки дегидратации, возможны абдоминальные боли, водная диарея, уровень альбумина в сыворотке крови <20 г/л (часто <10 г/л). Основная опасность диуретикотерапии у больных с гиповолемической формой нефротического синдрома – усугубление дефицита объема крови, развитие нефротического (гиповолемического) криза и коллапса. При гиповолемии назначение диуретиков возможно лишь после восполнения внутрисосудистого объема кристаллоидными или коллоидными растворами. Напротив, больным с нефротическим синдромом и отеками, не имеющим клинических признаков

ЛЕКЦИЯ

гиповолемии, показана терапия диуретиками без использования коллоид-заместительных мер.

При небольших периорбитальных отеках и отеках стоп лечения диуретиками не требуется, обычно ограничиваются сокращением употребления соли. Применение этих препаратов целесообразно при умеренных и особенно при выраженных отеках. У больных с нефротическим синдромом препаратами первой линии по-прежнему остаются петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота). Следует учитывать, что препараты этой группы связываются с белком, поэтому при протеинурии нефротического уровня ($\geq 3,5$ г/сут) их дозу следует увеличивать в 2–4 раза. После прекращения действия этих препаратов возможен феномен рикошета – антинатрийурез. Тиазидные диуретики менее эффективны, а калий-сберегающие (спиронолактон, амилорид, триамтерен) диуретики применяются для предотвращения гипокалиемии при совместном приеме с петлевыми и тиазидными диуретиками. Снижение массы тела при эффективном диурезе не должно превышать 1–2 кг в день. Фуросемид – наиболее часто назначаемый петлевой диуретик, он характеризуется натрийуретическим и диуретическим эффектом как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении, быстрым началом действия (через 30 мин при приеме *per os* и через 5 мин после внутривенного введения), которое продолжается 6–8 ч. Однако, несмотря на потенциально высокую способность фуросемида усиливать диурез, у многих больных с нефротическим синдромом наблюдается резистентность к этому препарату, и повысить его диуретический эффект не всегда удается путем увеличения дозы и изменения способа введения (внутривенно каждые 24 ч по 0,1–1,0 мг/кг/ч).

Целесообразность в/в введения больших объемов солевого раствора альбумина для повышения его концентрации в крови и улучшения ответа на диуретики у больных с нефротическим синдромом и отеками в настоящее время подвергается сомнению. Это связано с быстрым выходом введенного альбумина в интерстициальную ткань и его экскрецией с мочой, а также с тем, что дополнительная нагрузка натрием при инфузии солевого раствора альбумина несопоставимо больше, чем его выведение с мочой. Кроме того, инфузия гиперонкотического (20%) раствора альбумина повышает риск развития отека легких и застойной сердечной недостаточности. Поэтому введение альбумина (желательно бессолевого) показано в основном больным с резкой гиповолемией и гипотензией, когда необходимо быстро повысить объем циркулирующей крови и кровяное давление для предотвращения осложнений. Обсуждается возможность и необходимость комбинированного применения бессолевого раствора альбумина с фуросемидом в случаях *резистентности к диуретикам*, т. е. отсутствия эффекта в ответ на внутривенное введение одного или комбинации нескольких групп диуретиков в максимальной дозе [17–19].

У 35% пациентов с нефротическим синдромом развиваются различные тромбозмимические осложнения вследствие потери антитромботических факторов с мочой. Наиболее выраженное нарастание гиперкоагуляции происходит при гипоальбуминемии < 25 г/л. Для профилактики данных осложнений всем пациентам с нефротическим синдромом, особенно при гипоальбуминемии < 25 г/л, сопутствующей интеркуррентной инфекции и/или вынужденном постельном режиме, следует назначать прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) [18, 20].

СКВ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (КСВ), что обусловлено как увеличением частоты традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ТФР), так и хроническим воспалением, специфической терапией, в частности длительным приемом ГК [21–23]. Кроме того, наличие ВН у этой группы больных двукратно увеличивает количество атеросклеротических бляшек [24], приводит к нарастанию риска инфаркта миокарда и смерти от КСВ по сравнению с пациентами с СКВ, но без ВН [25].

Снижение риска КСВ у пациентов с СКВ и ВН может быть достигнуто воздействием на модифицируемые ТФР, среди которых ожирение, малоподвижный образ жизни, курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, а также с помощью подавления хронического аутоиммунного воспаления (достижение ремиссии ВН), уменьшения дозы ГК до минимально необходимой для поддержания ремиссии ($\text{ПЗ} \leq 7,5$ мг/сут).

Рекомендации практикующему врачу:

- всем пациентам с СКВ, имеющим протеинурию $\geq 0,5$ г/сут, особенно в сочетании с гематурией и/или клеточными цилиндрами, снижением СКФ, должна проводиться биопсия почки с определением класса, степени активности/хронизации нефрита и микроангиопатии. Повторную биопсию следует выполнять при обострении нефрита или ухудшении состояния, резистентности к проводимой иммуносупрессивной или биологической терапии в течение 1 года. Биопсия позволит установить возможное изменение морфологического класса нефрита, степени активности и хронизации, другую возможную патологию;
- терапия рефрактерного нефрита: если в индукционную фазу использовался ЦФ, то его следует заменить на ММФ, и наоборот, если применялся ММФ, то его заменяют на ЦФ, дополнительно вводят РТМ, ВВИГ, при быстро прогрессирующем нефрите проводят плазмаферез, иммуноадсорбцию;
- обязательно назначение гидроксихлорохина в дозе 200–400 мг/сут, применение высоких доз ГК ($\text{ПЗ} 0,5–1$ мг/кг/сут) не более 2 мес, с постепенным их снижением до минимальных при достижении частичного или полного ответа на терапию ($\text{ПЗ} \leq 7,5$ мг/сут);
- симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II при протеинурии $> 0,5$ г/сут и/или АГ, статины – при дислипидемии, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромботических осложнений у пациентов с позитивными антифосфолипидными антителами (АФЛ), антикоагулянты – при нефротическом синдроме с тяжелой гипоальбуминемией (особенно у АФЛ-позитивных пациентов), препараты кальция и витамин D;
- каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес после установления диагноза или обострения ВН необходим мониторинг следующих показателей: масса тела, артериальное давление, клинический анализ крови, уровень креатинина, альбумина, дислипидемии, электролитов в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, расчет СКФ. Через 6 мес следует контролировать иммунологические маркеры СКВ: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК и антител к С1q-компоненту комплемента. Более информативным пре-

ЛЕКЦИЯ

диктором обострения нефрита являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменение в динамике. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес;

- профилактика модифицируемых ТФР: контроль массы тела, соблюдение гипопищевой диеты, отказ от курения, возобновление физической активности при достижении частичного или полного ответа на терапию ВН;

- проведение эхокардиографии 1 раз в 12 мес. При этом следует обращать внимание не только на характерные для СКВ изменения (возможный перикардит, эндокардит), но и на ранние предикторы хронической сердечной недостаточности (гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция миокарда, дилатация левого предсердия). При их обнаружении, показаны консультация и динамическое наблюдение у кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, redaktory. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
2. Boumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
3. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857–60.
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521–30.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241–50.
6. Раденска-Лоповок СГ. Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике? Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):27–30. [Radenska-Lopovok SG. Lupus nephritis: What new is in morphological diagnosis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):27–30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-532
7. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195–205. Epub 2007 May 15.
8. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664.
9. Houssiau FA. Treatment of lupus nephritis: old and new approaches. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
10. Moroni G. Clinical and laboratory features of lupus nephritis and prognostic factors. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
12. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE recommendations from the international task force and russian experts' commentaries. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
13. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2013. Доступно по ссылке: <https://rheumatolog.ru/science/klinicheskie-rekomendacii/> [Federal guidelines for the rheumatology. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2013. Available from: <https://rheumatolog.ru/science/klinicheskie-rekomendacii/> (In Russ.)]
14. Соловьев СК. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологической практике. Доктор.Ру. 2012;2(70):63–6. [Solov'ev SK. Intravenous immunoglobulin in rheumatology practice. *Doktor.Ru*. 2012;2(70):63–6. (In Russ.)].
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy — United States, 1985–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Jun 25;48(24):518–21.
16. Соловьев СК, Асеева ЕА, Торгашина АВ. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Русский медицинский журнал. 2010;18(11):748–51. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Torgashina AV. Intensified therapy of autoimmune rheumatic diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(11):748–51. (In Russ.)].
17. Козловская Л, Бобкова И, Фомин В. Почечные отеки: механизмы развития, принципы лечения. Врач. 2010;(6):14–6. [Kozlovskaya L, Bobkova I, Fomin V. Renal edema: mechanisms of development, principles of treatment. *Vrach*. 2010;(6):14–6. (In Russ.)].
18. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Feb;13(1):45–50. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00890.x.
19. Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells*. 2015 Oct 7;4(4):622–30. doi: 10.3390/cells4040622.
20. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int*. 1994 Aug;46(2):287–96.
21. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jun;69(6):849–856. doi: 10.1002/acr.23018. Epub 2017 May 9.
22. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1841–1849. doi: 10.3899/jrheum.161121. Epub 2017 Nov 1.
23. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4–12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskie arkhiv*. 2016;88(5):4–12. (In Russ.)].
24. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, –A matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One*. 2017 Apr 17;12(4):e0174572. doi: 10.1371/journal.pone.0174572. eCollection 2017.
25. Hermansen ML, Lindhardt J, Torp-Pedersen C, et al. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May 1;56(5):709–715. doi: 10.1093/rheumatology/kew475.

Поступила 17.09.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.