

# ЛЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.А. Сушук, А.В. Торгашина

Волгоградский государственный медицинский университет

## Резюме

Вовлечение почек при системной красной волчанке является тяжелым проявлением заболевания. Несмотря на улучшение прогноза больных волчаночным нефритом (ВН), их лечение остается недостаточным. В данном обзоре рассматриваются современные подходы к лечению ВН на основе результатов рандомизированных клинических испытаний. Основное внимание уделено применению цитотоксических препаратов [циклофосфида (ЦФ) и азатиоприна] при наиболее тяжелых, пролиферативных формах ВН. К настоящему времени очевидно, что комбинация цитотоксических препаратов с глюкокортикоидами (ГК) приводит к повышению выживаемости и лучшему сохранению функции почек, нежели монотерапия ГК. Препаратом первой линии для индукции ремиссии пролиферативного ВН является ЦФ, в качестве альтернативы рассматривается микофенолата мофетил. Для поддержания ремиссии в комбинации с ГК в низких дозах могут быть использованы азатиоприн, микофенолата мофетил или интермиттирующее введение ЦФ. Опыт использования других цитотоксических препаратов ограничен. Эффективность добавления плазмафереза к цитотоксической терапии не доказана. Ряд новых препаратов, таких как абетимус, являются перспективными, однако требуются дополнительные доказательства их эффективности.

Предлагаемый нами алгоритм лечения ВН основан на имеющихся к настоящему времени доказательствах.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, глюкокортикоиды, циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил, абетимус

Системная красная волчанка (СКВ) - мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушение функции внутренних органов [2]. Вовлечение почек при СКВ может быть как единственным клиническим проявлением либо, более часто, частью полиорганного поражения. Распространенность волчаночного нефрита (ВН) различна в разных этнических группах больных СКВ и колеблется в пределах 15 - 75% [9, 28, 60, 71]. Летальность больных СКВ при наличии ВН возрастает [28]. Исход в терминальную хроническую почечную недостаточность (ХПН) регистрируется у 10 - 60% больных ВН [8, 27, 28]. Для выбора терапии большое значение имеет гистологический класс нефрита по классификации ВОЗ [1, 13, 48]. Лучший прогноз у больных с мезангиальными проявлениями (класс II); при наличии очагового или диффузного нефрита (классы III и IV) прогноз зависит от распространенности пролиферативных изменений [19, 27, 89]; исход мембранозного нефрита (класс V) также в большей степени определяется наличием и степенью выраженности сопутствующих пролиферативных изменений [95]. Наиболее важным фактором, определяющим благоприятный исход ВН, является раннее начало терапии [49, 51, 78]. К началу XXI века в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) при ВН приняло участие менее 1000 больных [8], поэтому доказательная база до настоящего времени строится на ограниченных данных, и лечение ВН во многом остается эмпирическим [17, 65, 103]. В настоящем обзоре мы попытались систематизировать имеющиеся данные по лечению ВН и выработать терапевтические рекомендации.

## Методы исследования

Для поиска публикаций РКИ, посвященных лечению ВН, использовалась стратегия с оптимальной чувствительностью, разработанная Кохрейновским сообществом [42]. Поиск выполнялся в электронной библиографической базе данных MEDLINE (за 1966 - март 2004 гг), реестрах mRCT, Cochrane Renal Group, ClinicalTrials, материалах конференций EULAR, American College of Rheumatology, British Society of Rheumatology, American Society of Nephrology за 2001 - 2003 гг. В качестве терминов поиска использовались "волчаночный нефрит", "проли-

феративный гломерулонефрит", "мембранозный гломерулонефрит", "системная красная волчанка" и их комбинации. Дополнительно анализировались литературные источники опубликованных мета-анализов и обзоров, посвященных лечению ВН, для выявления РКИ, не включенных в базы данных. В обзор не включались РКИ, в которых диагноз ВН не был подтвержден гистологически.

## Результаты и обсуждение

Комбинированный поиск выявил 30 РКИ (после исключения дублирующих публикаций), 5 РКИ опубликовано в виде тезисов. В опубликованных РКИ исследовались следующие препараты и методы лечения: циклофосфамид (ЦФ) (16 РКИ), азатиоприн (АЗА) (9 РКИ), плазмаферез (ПФ) (7 РКИ), пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) (5 РКИ), циклоспорин А (ЦсА) (2 РКИ), микофенолата мофетил (ММФ) (2 РКИ), а также мизопростол, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), абетимус, антитела к ДНК, рекомбинантная ДНКаз (по 1 РКИ). В 14 РКИ больные получали терапию глюкокортикоидами (ГК), только в 4 РКИ имелся плацебо-контроль. Характеристика опубликованных РКИ приведена в табл. 1.

Идентифицировано 3 мета-анализа [18, 50, 52], которые обобщали сведения о лечении пролиферативных вариантов нефрита, только 1 из них [52] использовал методологию систематического обзора. Результаты мета-анализов представлены в виде относительных рисков (ОР) с оценкой 95% доверительных интервалов (95% ДИ), при этом значения ОР менее 1 свидетельствуют в пользу эффективности вмешательства. В случае, если 95% ДИ включают 1, статистически значимых доказательств эффективности вмешательства нет.

## Глюкокортикоиды

Не было обнаружено РКИ, изучавших эффективность пероральных ГК при ВН. В двух РКИ изучалась пульс-терапия МП в сравнении с терапией пероральными ГК [20, 66]. Оба исследования показали более быстрое улучшение состояния больных и нормализацию функции почек при применении МП без нарастания побочных эффектов. Отдаленные результаты не различались [20]. В ряде РКИ сравнивалась пульс-терапия МП с пульс-

терапией ЦФ при пролиферативном ВН [24, 63, 94]. Во всех этих исследованиях в группах больных, получавших ЦФ, отмечены лучшее сохранение функции почек и более высокая выживаемость. Комбинация пульс-терапии МП с пульс-терапией ЦФ приводила к более быстрой индукции ремиссии без увеличения числа побочных эффектов [72].

Эффективность пероральных ГК при ВН подтверждена только в ретроспективном анализе [11], однако больные с высоким риском развития ХПН не выделялись и не контролировались другие факторы, такие как ранняя диагностика или улучшение терапии инфекционных осложнений [11]. Сравнения различных ГК препаратов и разных режимов дозирования ГК при ВН не проводилось.

Побочные эффекты при применении ГК многочисленны. Наблюдается дозозависимое увеличение числа инфекционных осложнений. Так, риск инфекции возрастает в 1,5 раза при применении преднизона в дозе менее 10 мг/сут и в 8 и более раз при дозе свыше 40 мг/сут [62]. Остеопороз развивался у 50% больных, получавших ГК [81]. Применение ГК связывается с развитием аваскулярного некроза костей [1]. При назначении в высоких дозах ГК вызывают изменения кожи, гипертензию, катаракту, миопатию, стероидный диабет и недостаточность надпочечников [1].

Таким образом, ГК в качестве монотерапии не показаны для лечения пролиферативного ВН, а оптимальные дозировки, режим и продолжительность применения ГК не установлены. Большинство экспертов рекомендуют использование ГК в низких дозах (менее 10 мг преднизона в сутки) и альтернирующие режимы приема [17, 27, 49, 65, 88].

#### Циклофосфамид

В опубликованных РКИ ЦФ использовался как для индукции ремиссии ВН, так и для поддерживающей терапии. В этих исследованиях ЦФ использовался как внутривенно болюсно (пульс-терапия) в дозах от 500 мг до 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела на введение, так и перорально 1-2 мг/кг/сут, продолжительность лечения от 1,5 мес. до нескольких лет.

Значение пульс-терапии ЦФ в высоких дозах для лечения ВН было установлено в РКИ, осуществленных под эгидой Национального института здоровья США. В первом исследовании (1969-1981 гг) приняло участие более 100 больных ВН, которые были рандомизированы на 5 групп: 1) ЦФ перорально 1-2 мг/кг/сут; 2) азатиоприн 2-4 мг/кг/сут; 3) комбинация азатиоприна с ЦФ в дозе 1 мг/кг/сут каждого препарата; 4) ЦФ внутривенно болюсно в дозе 0,5-1,0 г/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (во всех этих группах также назначался преднизон в низких дозах); 5) только преднизон в высоких дозах. Лечение продолжалось в течение 4 - 7 лет [14, 98]. В следующем исследовании проведено сравнение пульс-терапии ЦФ (1 г/м<sup>2</sup>) с пульс-терапией МП (1 г/м<sup>2</sup>) при различной продолжительности лечения [24]. В третьем РКИ проведено сравнение пульс-терапии МП с пульс-терапией ЦФ и комбинацией двух видов пульс-терапии у 82 больных с пролиферативным ВН [63, 72]. Основными выводами этих РКИ стали следующие:

- ЦФ показал превосходство над ГК в отношении сохранения функции почек, причем эти различия стали очевидны только через 5 и более лет наблюдения и сохранялись на протяжении 10 - 20 лет;

- Пульс-терапия МП менее эффективна, чем пульс-терапия ЦФ, для индукции ремиссии ВН, а продленная (в течение 2 лет) терапия ЦФ приводит к уменьшению вероятности рецидивов ВН по сравнению с коротким (в течение 6 мес.) курсом ЦФ;

- Комбинация ЦФ и МП приводит к более быстрому ответу и большей вероятности индукции ремиссии без нарастания числа побочных эффектов.

Не все больные отвечают на терапию ЦФ. В разных исследованиях индукция ремиссии ЦФ достигалась от 62% до 85% больных, рефрактерны к терапии ЦФ были от 5% до 15% больных [31, 63, 74]. Достаточно часто после индукции ремиссии наблюдаются обострения (от 15% до 50% в течение 5 - 10 лет) [33, 73], поэтому требуется медикаментозное поддержание и углубление ремиссии. Кроме того, остаются открытыми вопросы об опти-

мальной дозировке, путях введения и продолжительности терапии ЦФ [88].

В европейском исследовании, сравнивавшем разные дозировки ЦФ для индукции ремиссии, приняли участие 90 больных с пролиферативным ВН, которые методом рандомизации были распределены на 2 группы. В первой ЦФ назначался внутривенно в высокой дозе (начальная доза 0,5 г/м<sup>2</sup> поверхности тела с последующим повышением до максимальной дозы в 1500 мг на одно введение), а во второй - в низкой дозе (по 500 мг внутривенно каждые 2 нед. 6 раз). В качестве поддерживающей терапии в обеих группах использовался азатиоприн 2 мг/кг/сут. Все больные также получали перорально ГК в низкой дозе. Статистически значимых различий в исходах лечения выявлено не было [68]. Результаты 5-ти летнего наблюдения за больными подтверждают одинаковую эффективность низких и высоких доз ЦФ в предотвращении терминальной ХПН [69].

Результаты мета-анализов подтверждают превосходство цитотоксических препаратов над ГК в лечении ВН [18, 50]. Систематический обзор [52] не позволил выявить статистически значимого эффекта ЦФ по сравнению с ГК на общую летальность (5 РКИ, ОР 0,98) (95% ДИ от 0,53 до 1,32)). Также не показано его влияния на риск развития терминальной ХПН (5 РКИ, ОР 0,68) (95% ДИ от 0,39 до 1,03)). В то же время терапия ЦФ значительно уменьшала риск удвоения креатинина крови (4 РКИ, ОР 0,59) (95% ДИ от 0,40 до 0,85)) [52]. Экономический эффект использования ЦФ для предотвращения ХПН при ВН в США оценивается в 93,1 млн долларов в год [82].

Описаны единичные случаи успешного применения сверхвысоких доз ЦФ (50 мг/кг/сут в течение 4-х последовательных дней) у больных с ВН, рефрактерных к обычной терапии [25]. В настоящее время инициировано РКИ для сравнения пульс-терапии ЦФ со сверхвысокими дозами ЦФ у больных ВН, не отвечающих на терапию ГК [92].

ЦФ обладает значительными побочными эффектами, наиболее часто наблюдаются тошнота/рвота и обратимая алопеция. Более серьезными неблагоприятными проявлениями терапии ЦФ являются бесплодие, угнетение костного мозга, повышение частоты инфекций, геморрагический цистит, развитие рака мочевого пузыря и других локализаций [1, 5, 49, 86]. В мета-анализе [52] продемонстрировано, что риск серьезных инфекций (6 РКИ, ОР 0,87) (95% ДИ от 0,50 до 1,51) и инфекции *Herpes zoster* (3 РКИ, ОР 1,77) (95% ДИ от 0,63 до 4,99) значительно различаются при терапии ЦФ по сравнению с монотерапией ГК. Риск оварияльной недостаточности при применении ЦФ возрастает (3 РКИ, ОР 2,18) (95% ДИ от 1,10 до 4,34)) [52].

Таким образом, терапия ЦФ фактически стала "золотым стандартом" эффективности при ВН, однако сопряжена с серьезными побочными эффектами.

#### Азатиоприн

АЗА при ВН использовался как для индукции ремиссии, так и в качестве поддерживающей терапии в дозировках от 1 до 4 мг/кг/сут.

В ряде РКИ [14, 43, 64] АЗА не продемонстрировал преимуществ перед ГК, в то время как в исследовании [26] у больных, получавших АЗА, лучше сохранялась функция почек, чем у тех, кто получал только преднизон. В мета-анализе [50] была продемонстрирована эффективность АЗА для предотвращения ухудшения функции почек, но не в отношении предотвращения терминальной ХПН или смерти больных ВН. Систематический обзор [52], напротив, продемонстрировал улучшение выживаемости при терапии АЗА по сравнению с ГК (3 РКИ, 78 больных, ОР 0,60) (95% ДИ от 0,36 до 0,99), в то же время значимого уменьшения риска терминальной ХПН (2 РКИ, ОР 0,66) (95% ДИ от 0,39 до 2,55) или удвоения креатинина крови (1 РКИ, ОР 0,98) (95% ДИ от 0,36 до 2,68) не отмечено. Лечение 100 больных комбинацией АЗА и ГК по сравнению с монотерапией ГК позволяет предотвратить 27 смертей (95% ДИ от 12 до 42) [52].

Результаты РКИ у 56 больных ВН показали, что АЗА в дозе 1-3 мг/кг/сут по меньшей мере не уступает интермиттирующему введению ЦФ для поддерживающего лечения после индукции ремиссии пульс-терапией ЦФ [36].

Ретроспективные и неконтролируемые исследования не показали преимуществ добавления АЗА к ГК для индукции ремис-

сии ВН [53, 91], но эффективность АЗА для поддерживающей терапии была высокой [23, 67, 85].

Применение АЗА более безопасно, чем длительное лечение ЦФ, однако сопряжено с дозозависимым угнетением костного мозга, лейкопенией и тромбоцитопенией [1, 85]. В то же время АЗА не приводит к увеличению частоты новообразований и может безопасно применяться во время беременности [93]. АЗА не увеличивает риска серьезных инфекций (4 РКИ, ОР 1,06) (95% ДИ от 0,56 до 2,01) и инфекции *Herpes zoster* (2 РКИ, ОР 3,56) (95% ДИ от 0,46 до 27,79), не влияет на частоту овариальной недостаточности (1 РКИ, ОР 2,58) (95% ДИ от 0,15 до 43,86) [52].

Таким образом, АЗА эффективен и безопасен для поддерживающей терапии ВН, но обладает недостаточной эффективностью в отношении индукции ремиссии.

#### Циклоспорин А

В единственном опубликованном РКИ приняли участие 10 больных с пролиферативным ВН, при 12-ти мес. наблюдении которых показано некоторое преимущество комбинации ЦсА с ГК по сравнению с монотерапией ГК [16]. Предварительные результаты продолжающегося РКИ свидетельствуют о преимуществах ЦсА перед монотерапией преднизолоном [15].

В открытых неконтролируемых исследованиях показано снижение потребности в ГК [56, 100], уменьшение протеинурии и общей активности СКВ [46, 56] при применении ЦсА, в том числе и при мембранозном (класс V) ВН [70]. Отмена ЦсА часто приводит к обострению нефрита [6, 88].

ЦсА обладает нефротоксичностью, однако при лечении 14 больных СКВ на протяжении 17 мес. не было признаков острого или хронического токсического действия ЦсА [84]. Тем не менее использовать ЦсА при тяжелых нарушениях функции почек не рекомендуется [1].

#### Микофенолата мочетил

В 2000 г были опубликованы результаты РКИ у 42 больных, сравнивавшего ММФ (2 г/сут в течение 6 мес., затем 1 г/сут в течение следующих 6 мес.) с ЦФ (1,5 мг/кг/сут перорально в течение 6 мес.) для индукции ремиссии пролиферативного ВН. Обе группы получали ГК в низких дозах. Через 12 мес. в группе ММФ и через 6 мес. в группе ЦФ начата поддерживающая терапия АЗА 1,5 мг/кг/сут. К 12 мес. от начала терапии различия в исходах - по креатинину крови и протеинурии - не было выявлено [30]. Через 36 мес. наблюдения в группе больных, получавших ММФ, значимо чаще имели место обострения, но различий в сохранении функции почек не было [32]. Предварительные результаты РКИ в США у 140 больных с ВН (классы III, IV и V ВОЗ) показали сопоставимые результаты применения ММФ (начальная доза 1 г/сут с повышением до 3 г/сут) и пульс-терапии ЦФ (0,5-1,0 г/м<sup>2</sup> ежемесячно) в течение 6 мес. для индукции ремиссии, при меньшей частоте инфекционных осложнений в группе ММФ [12]. Еще два РКИ (в США и Европе) оценивают эффективность ММФ в качестве поддерживающей терапии в сравнении с АЗА и ЦФ [29, 67, 87]. Опубликованы результаты 72-мес. наблюдения за 59 больными ВН (класс III, IV и V по ВОЗ), согласно которым при применении ММФ (500-3000 мг/сут) выживаемость больных выше, чем при ежеквартальном введении ЦФ. Кроме того, применение ММФ эффективнее предотвращает рецидивирование ВН по сравнению с ЦФ при более низкой частоте побочных явлений [36].

Токсичность ММФ значительно ниже, чем ЦФ. Среди побочных эффектов ММФ отмечаются диспептические явления и диарея, сыпь, анемия, лейкопения и тромбоцитопения [1, 65, 76, 77, 87].

#### Плазмаферез

В большинстве из опубликованных РКИ, исследовавших эффективность добавления ПФ к цитотоксической терапии при лечении ВН [34, 35, 41, 45, 80, 90, 102], принимало участие не более 20 больных. Самое большое международное исследование ПФ у 86 больных тяжелым ВН [80] было прекращено досрочно из-за тенденции к ухудшению функциональных показателей у больных, получавших ПФ [80]. У больных, которым выполнялся ПФ, наблюдалось более быстрое снижение уровня антител к ДНК, но статистически значимого улучшения функции почек выявлено не было [80]. В исследовании, которое оценивало эффект программного ПФ (каждые 3-4 нед.), отмечена тенденция

к лучшему сохранению функции почек в группе, получавшей ПФ, хотя различия не достигли значимого уровня [35]. Предварительные результаты синхронизированного применения ПФ в сочетании с пульс-терапией ЦФ более обнадеживающие [3, 4], но в этих исследованиях не выполнялась биопсия почек и оценивались экстраренальные исходы. Данные мета-анализа [52] не показали преимуществ добавления ПФ к цитотоксической терапии как в отношении общей летальности (ОР 1,62) (95% ДИ от 0,64 до 4,09), так и в отношении риска развития терминальной ХПН (ОР 1,24) (95% ДИ от 0,60 до 2,57) или удвоения креатинина крови (ОР 0,17) (95% ДИ от 0,02 до 1,26) [52].

Побочные эффекты ПФ немногочисленны, в основном они связаны с инфекцией мест внутривенного доступа и возможностью передачи вирусов при переливании белковых продуктов.

На сегодняшний день недостаточно данных для вывода о месте ПФ в терапии ВН, его широкое применение у всех больных не оправдано.

#### Внутривенный иммуноглобулин

Пилотное РКИ сравнивало ВВИГ с пульс-терапией ЦФ у 14 больных ВН [22], в обеих группах степень сохранения функции почек была одинакова. В настоящее время идет многоцентровое исследование эффективности ВВИГ при ВН [29]. Побочные эффекты редки и включают лихорадку, головные боли и (крайне редко) развитие острой почечной недостаточности [1]. Существенным лимитирующим фактором применения ВВИГ является очень высокая стоимость лечения.

#### Абетимус

Абетимус (LJP-394, райквент) - первый препарат, созданный исключительно для лечения ВН, который представляет собой синтетическую молекулу, состоящую из 4-х двухцепочечных олигодезоксирибонуклеотидов, присоединенных к неиммуногенному полиэтилен-гликолю. Абетимус является иммуномодулирующим агентом, который вызывает ингибицию В-клеток, вырабатывающих анти-ДНК аутоантитела [7].

В пилотном исследовании у больных СКВ наблюдалось снижение антител к ДНК [57]. В многоцентровое международное РКИ фазы III было включено 317 больных ВН (самое крупное РКИ при ВН до настоящего времени), оно сравнивало абетимус в дозе 100 мг/нед. с плацебо. Это исследование было прекращено досрочно из-за того, что исходы (время до обострения ВН) при предварительном анализе не различались [10]. Анализ подгруппы больных с высокоаффинными антителами к ДНК показал значимый эффект абетимуса по сравнению с плацебо как в отношении частоты обострения, так и времени до обострения ВН [10, 83]. Отмечено улучшение качества жизни больных, получавших абетимус [99]. Побочные эффекты абетимуса не отличались от плацебо [10].

#### Экспериментальная терапия

Ряд препаратов был использован для лечения ВН с различной эффективностью. Среди них метотрексат [58], такролимус [47], аналоги нуклеозидов кладрибин [38] и мизорибин [101], ритуксимаб (моноклональные антитела к CD20) [54, 79], дорназа-альфа (рекомбинантная ДНКаза) [37], моноклональные антитела к CD40-лиганду [39, 40, 75], а также вакцинация антителами к двуспиральной ДНК [96]. Пока применение этих средств не выходит за рамки эксперимента и их место в лечении ВН требует дальнейшего уточнения.

### Заключение

Доказательная база для выработки клинически обоснованных рекомендаций по лечению ВН до настоящего времени остается ограниченной. Наибольшее число исследований было посвящено пролиферативному ВН, который требует проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии. В настоящее время средством выбора для индукции ремиссии ВН остается ЦФ, в качестве возможной альтернативы ЦФ рассматривается ММФ. Препаратом первой линии для профилактики рецидивов пролиферативного ВН является АЗА. В этих же целях также могут использоваться интермиттирующее введение ЦФ и пероральный ММФ. Терапия других форм ВН изучена хуже, и рекомендации основываются на неконтролируемых исследованиях и мнении экспертов.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУБЛИКОВАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРИ ВОЛЧАНОЧНОМ НЕФРИТЕ

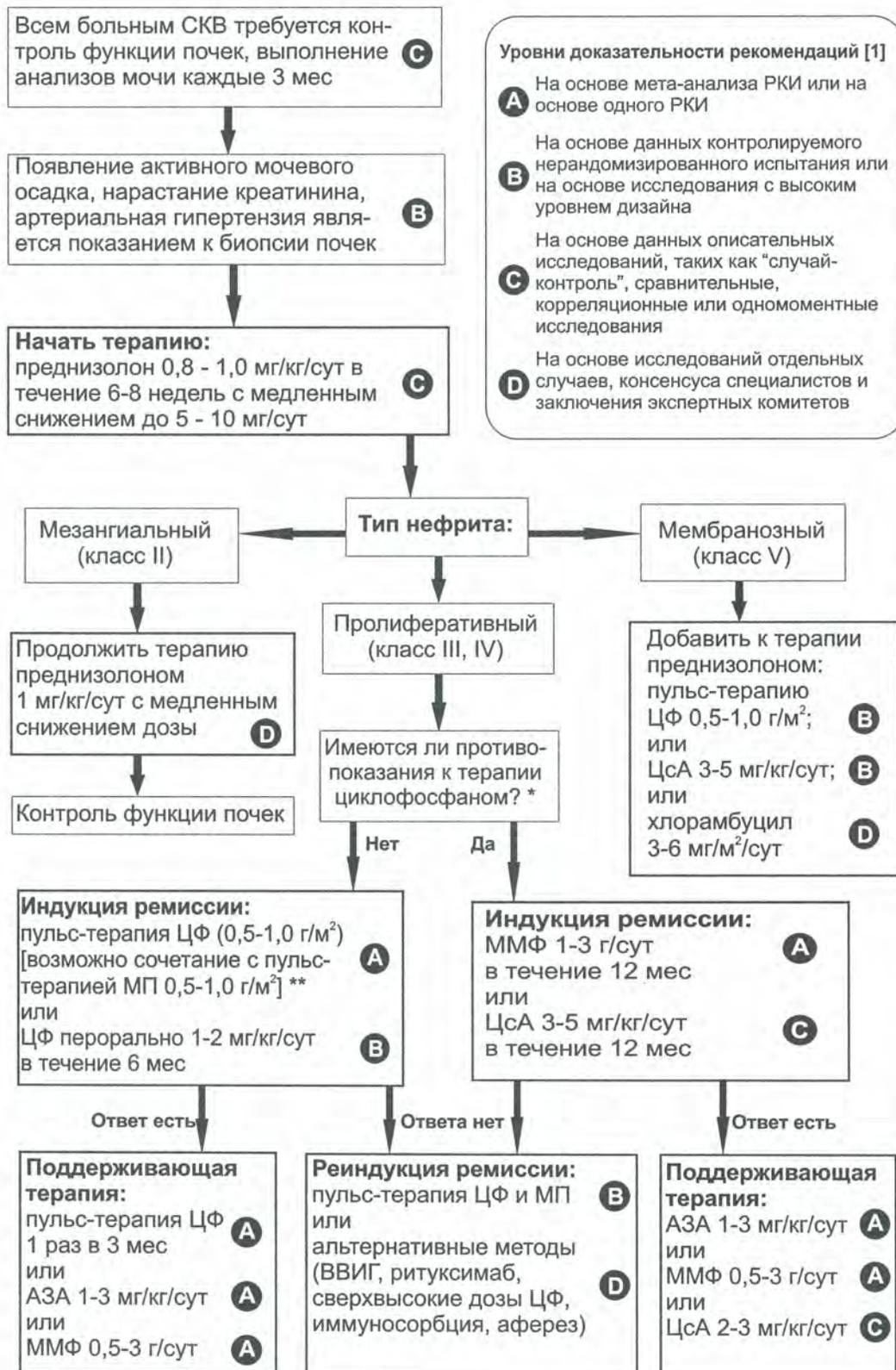
[97]	1971	П/о ЦФ + ГК (только ГК)	2,5	13	ДПВН	НО	Нет
[26]	1973	(1) АЗА (2) АЗА + ГК (3) АЗА + п/к гепарин	36	54	ПВН	НА	Нет
[55]	1973	П/о ЦФ без ГК ± в/в азотистый иприт (только ГК)	40	10	н.д.	НО	Да
[43]	1974	АЗА + ГК (только ГК)	36	16	ДПВН	НА	Нет
[64]	1975	АЗА + ГК (только ГК)	24	24	ДПВН	НО	Нет
[61]	1976	АЗА + п/о ЦФ + ГК (АЗА + ГК)	4	14	ДПВН	НО	Нет
[44]	1978	П/о ЦФ + ГК (только ГК)	48	50	ДПВН	НО	Да
[34]	1981	ПФ + ГК ± АЗА (ГК ± АЗА)	12	12	ДПВН	НО	Нет
[20]	1982	В/в МП + п/о ГК (только ГК)	59	22	ДПВН	НА	Нет
[35]	1983	ПФ + ГК ± АЗА (ГК ± АЗА)	19	39	ДПВН	НО	Нет
[14]	1986	(1) В/в ЦФ + ГК (2) П/о ЦФ + ГК (3) АЗА + ГК (4) АЗА + ЦФ + ГК (5) только ГК	84	107	Класс IV	НО	Нет
[41]	1988	ПФ 3 недели (АЗА или ЦФ)	6,5	20	Класс III или IV	НО	Да
[16]	1992	ЦсА + ГК (только ГК)	>12	10	ДПВН	НО	Да
[24]	1992	(1) в/в ЦФ 6 мес + ГК (2) в/в ЦФ 2 года + ГК	120	65	Класс IV	НО	Да
[80]	1992	ПФ + п/о ЦФ + ГК (п/о ЦФ + ГК)	30	86	Класс IV	А	Да
[45]	1994	(1) ПФ + АЗА + ГК (2) МП + АЗА + ГК	25	18	Класс IV	НО	Да
[94]	1994	В/в ЦФ + ГК (В/в МП + ГК)	15	29	Класс IV	НО	Да
[66]	1994	В/в МП (п/о преднизолон)	3	102	н.д.	НО	Нет
[21]	1995	Мизопростол + ГК (плацебо + ГК)	18	14	ДПВН	НО	Да
[63]	1996	(1) В/в ЦФ + ГК (2) В/в ЦФ + МП + ГК	132	82	Класс IV	НО	Да
[56]	1998	ЦсА (п/о ЦФ)	12	40	Класс IV	А	Нет
[102]	1998	ПФ + в/в ЦФ + ГК (в/в ЦФ + ГК)	>24	18	Класс IV	НО	Нет
[22]	1999	ВВИГ (в/в ЦФ) + ГК	18	14	Класс IV	НО	Да
[96]	1999	Анти-дсДНК антитела ЗЕ10 (плацебо)	24	9	н.д.	НО	Нет
[37]	1999	Рекомбинантная ДНКаза (плацебо)	<2	17	ПВН	А	Нет
[30]	2000	ММФ + ГК, → АЗА (п/о ЦФ + ГК, → АЗА)	12	42	Класс IV	НО	Да
[68]	2002	В/в ЦФ 500 мг N6 (в/в ЦФ 0,75- 1,0 мг/м <sup>2</sup> ) + ГК	41	90	Класс IV	А	Да
[90]	2002	ПФ + ГК (в/в ЦФ + ГК)	6	20	Класс IV	НО	Да
[10]	2003	Абетимус [LJP 394] (плацебо)	19	230	ПВН	А	Да
[36]	2004	В/в ЦФ + ГК → (1) в/в ЦФ + ГК (2) АЗА + ГК (3) ММФ + ГК	72	59	Классы III, IV, Vb	НО	Нет

Примечания:

t - время наблюдения (медиана), n - число больных в исследовании, анализ ИТТ - анализ всех рандомизированных больных (intent-to-treat).  
 Сокращения: ЦФ - циклофосфамид, ГК - глюкокортикоиды, АЗА - азатиоприн, ПФ - плазмаферез, МП - пульс-терапия метилпреднизолоном,  
 ЦсА - циклоспорин А, ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин,  
 ММФ - микофенолата мофетил, п/о - перорально, в/в - внутривенно, п/к - подкожно, ДПВН - диффузный пролиферативный волчаночный нефрит,  
 ПВН - пролиферативный волчаночный нефрит, н.д. - нет данных,  
 НО - рандомизация не описана, НА - рандомизация неадекватна,  
 А - рандомизация адекватна.

Таблица 2

## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА, ОСНОВАННЫЙ НА ИМЕЮЩЕЙСЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЕ



\* - противопоказаниями к терапии ЦФ являются серьезные проявления токсичности этого препарата в анамнезе, тяжелая цитопения, категорический отказ больного и др.

\*\* - наряду с режимом индукции высокими дозами ЦФ с такой же эффективностью может быть использован низкодозовый режим - по 500 мг в/в каждые 2 нед. 6 раз. Добавление пульс-терапии МП ускоряет наступление ремиссии.

Сокращения: СКВ - системная красная волчанка, РКИ - рандомизированное клиническое испытание, ЦФ - циклофосфамид, МП - метилпреднизолон, ММФ - микрофенолата мофетил, ЦсА - циклоспорин А, АЗА - азатиоприн, ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин.

Помимо иммуносупрессивной терапии, больные ВН нуждаются в неспецифических мероприятиях, таких как тщательный контроль артериального давления и коррекция артериальной гипертензии, причем препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, обладающие доказанными ренопротективными эффектами [59]. Необходимо также корректировать дислипидемию и проводить терапию возможных инфекций мочевыводящих путей. Лечение вторичного антифосфолипидного синдрома, часто наблюдающегося у боль-

ных СКВ и оказывающего значительное влияние на патологию почек, выходит за рамки настоящего обзора.

Предлагаемый нами алгоритм терапии ВН, основанный на имеющейся доказательной базе, представлен в табл. 2.

Только РКИ могут дать достоверную информацию об эффективности предлагаемых для лечения ВН препаратов, а также уточнить оптимальные дозы, пути введения и продолжительность терапии. Поэтому результаты проводившихся в настоящее время РКИ ожидаются с большой надеждой.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насонова, М., Литтера, 2003
2. Ревматические болезни. Рук. для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука, М., Медицина, 1997
3. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М., МИК, 2001
4. Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Синхронная интенсивная терапия больных системной красной волчанкой с плохим жизненным прогнозом. Вестн. РАМН, 1998, 12, 32-36
5. Шабанова С.Н., Ананьева Л.П., Алекберова З.С. Терапия циклофосфаном и овариальная недостаточность у больных системной красной волчанкой. Науч.-практич. ревматол., 2003, 3, 63-67
6. Шекшина С.В., Клюквина Н.Г. Длительное лечение циклоспорином А больных системной красной волчанкой. Науч.-практич. ревматол., 2002, 2, 22-25
7. Abetimus. Biodrugs, 2003, 27, 3, 212-215
8. Adu D. The evidence base for the treatment of lupus nephritis in the new millennium. Nephrol. Dial. Transplant., 2001, 16, 8, 1536-1538
9. Alamanos Y., Voulgari P.V., Parassava M. et al. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21-year incidence cohort. Rheumatology (Oxford), 2003, 42, 9, 1122-1123
10. Alarcon-Segovia D., Tumlin J.A., Furie R.A. et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthr. Rheum., 2003, 48, 2, 442-454
11. Albert DA, Hadker NM, Ropes MW. Does corticosteroid therapy affect survival of patients with SLE? Arthr. Rheum., 1979, 22, 94-53
12. Appel G., Ginzler E., Radhakrishnan J. et al. Multicenter controlled trial of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN) [abstract]. J. Am. Soc. Nephrol., 2003, 14, SA-FC171
13. Appel G.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Secondary Glomerular Disease, In: Brenner B.M. (Ed). Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed., 2004, 1381-1450
14. Austin III H.A., Klippel J.H., Balow J.E. et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 614-619
15. Austin III H.A., Vaughan E.M., Boumpas D.T. et al. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide, and cyclosporin [abstract]. J. Am. Soc. Nephrol., 2000, 11, A439
16. Balletta M., Sabella D., Magri P. et al. Cyclosporin plus steroids versus steroids alone in the treatment of lupus nephritis. Contrib. Nephrol., 1992, 99, 129-130
17. Ballow J.E., Austin III H.A. Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2000, 9, 107-115
18. Bansal V.K., Beto J.A. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am. J. Kidney Dis., 1997, 29, 193-199
19. Baqi N., Moazami S., Singh A. et al. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. J. Am. Soc. Nephrol., 1996, 7, 924-929
20. Barron K.S., Person D.A. Brewer E.J. et al. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. J. Pediatr., 1982, 101, 1, 137-141
21. Belmont H.M., Kitsis E., Skovron M.L. et al. Misoprostol and prednisone treatment of lupus nephritis. Am. J. Ther., 1995, 2, 928-932
22. Boletis J.N., Ioannidis J.P., Boki K.A., Moutsopoulos H.M. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. Lancet, 1999, 354, 9178, 569-570
23. Bono L., Cameron J.S., Hicks J.A. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. Q. J. Med., 1999, 92, 211-218
24. Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd, Vaughn E.M. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet, 1992, 340, 8822, 741-745
25. Brodsky R.A., Petri M., Smith B.D. et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. Ann. Intern. Med., 1998, 129, 1031-1035
26. Cade R., Spooner G., Schlein E. et al. Comparison of azathioprine, prednisone and heparin, alone or combined in treating lupus nephritis. Nephron, 1973, 10, 37-56
27. Cameron J.S. Lupus nephritis. J. Am. Soc. Nephrol., 1999, 10, 413-424
28. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. Medicine (Baltimore), 1999, 78, 167-175
29. Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Huges G.R.V. European working party on systemic lupus erythematosus: a 10 year report. Lupus, 2001, 10, 892-894
30. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N. Engl. J. Med., 2000, 343, 1156-1162
31. Chan T.M., Li F.K., Wong R.W.S. et al. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: Cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. Nephron, 1995, 71, 321-327
32. Chan T.M., Wong R.W.S., Lau C.S. et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil [abstract]. J. Am. Soc. Nephrol., 2001, 12, 1010A
33. Ciruelo E., de la Cruz J., Lopez I. et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. Arthr. Rheum., 1996, 39, 12, 2028-2034
34. Clark W.F., Lindsay R.M., Cattran D.C. et al. Monthly plasmapheresis for systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis: A pilot study. Can. Med. Assoc. J., 1981, 125, 171-175
35. Clark W.F., Cattran D.C., Balfé J.W. et al. Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc., 1983, 20, 629-635
36. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N. Engl. J. Med., 2004, 350, 10, 971-980
37. Davis J.C. Jr, Manzi S., Yarboro C. et al. Recombinant human Dnase I (rhDNase) in patients with lupus nephritis. Lupus, 1999, 8, 1, 68-76
38. Davis J.C., Austin H.A., Boumpas D.T. et al. A pilot study of 2-

- chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 335-343
39. Davis J.C., Totoritis M.C., Sklenar T.A. et al. Results of a phase I single dose escalating trial of a humanized antiCD40L monoclonal antibody (IDEC 131) in patients with systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, C281
  40. Davidson A., Budha L., Reddy B. et al. The effect of antiCD40L on B cells in human systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, C271
  41. Derksen R.H., Hene R.J., Kallenberg C.G. et al. Prospective multicentre trial on the short-term effects of plasma exchange versus cytotoxic drugs in steroid-resistant lupus nephritis. *Neth. J. Med.*, 1988, 33, 168-177
  42. Dickersin K., Scherer R., Lefebvre C. Identifying relevant studies for systemic reviews. *BMJ*, 1994, 309, 1286-1291
  43. Donadio J.V., Holley K.E., Wagoner R.D. et al. Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Arthr. Rheum.*, 1974, 17, 573-581
  44. Donadio J.V., Holley K.E., Ferguson R.H., Ilstrup D.M. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 1151-1155
  45. Doria A., Piccoli A., Vesco P. et al. Therapy of lupus nephritis: A two-year prospective study. *Ann. Med. Intern.*, 1994, 145, 307-311
  46. Dostal C., Tesar V., Rychlik I. et al. Effect of cyclosporin A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, 1998, 7, 29-36
  47. Duddridge M., Powell R.J. Treatment of severe and difficult cases of SLE with tacrolimus: a report of three cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 690-692
  48. Esdaile J.M. Current role of renal biopsy in patients with SLE. *Best Pract. Res. Clin. Rheum.*, 1998, 12, 433-448
  49. Esdaile J.M. How to manage patients with lupus nephritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheum.*, 2002, 16, 195-210
  50. Felson D.T., Anderson J. Evidence of superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of pooled analysis. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1528-1533
  51. Fiehn C., Hajjar Y., Mueller K. et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 5, 435-439
  52. Flanc R.S., Roberts M.A., Strippoli G.F.M. et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004, 43, 197-208.
  53. Font J., Ramos-Casals M., Cervera R. et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q. J. Med.*, 2001, 94, 19-26
  54. Fra G.P., Avanzi G.C., Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus*, 2003, 12, 10, 783-787
  55. Fries J.F., Sharp G.C., McDevitt H.O., Holman H.R. Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthr. Rheum.*, 1973, 16, 154-162
  56. Fu L.W., Yang L.Y., Chen W.P., Lin C.Y. Clinical efficacy of cyclosporin A neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, 37, 2, 217-221
  57. Furie R.A., Cash J.M., Cronin M.E. et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with LJP 394. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 2, 257-265
  58. Galarza D., Esquivel J., Villareal M. et al. Methotrexate in lupus nephritis: an uncontrolled study, preliminary results [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 1992, 34, S107
  59. Gansevoort R.T., Navis G.J., Wapstra F.H. et al. Proteinuria and progression of renal disease: therapeutic implications. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1997, 6, 2, 133-140
  60. George J. Management of lupus nephritis. *J. A. P. I.*, 2003, 51, 489-494
  61. Ginzler E., Diamond H., Guttadauria M., Kaplan D. Prednisone and azathioprine compared to prednisone plus low-dose azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of diffuse lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 1976, 19, 693-699
  62. Ginzler E., Diamond H., Kaplan D. et al. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1978, 21, 1, 37-44
  63. Gourley M.F., Austin III H.A., Scott D. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 549-557
  64. Hahn B.H., Kantor O.S., Osterland C.K. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1975, 83, 597-605
  65. Hejaili F.F., Moist L.M., Clark W.F. Treatment of lupus nephritis. *Drugs*, 2003, 63, 3, 257-274
  66. Honma M., Ichikawa Y., Akizuki M. et al. [Double blind trial of pulse methylprednisolone versus conventional oral prednisolone in lupus nephritis][статья на японском языке]. *Ryumachi.*, 1994, 34, 3, 616-627
  67. Houssiau F.A., Jadoul M. Cytotoxic therapy of lupus nephritis: recent developments. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, 6, 955-957
  68. 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. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 2121-2131
  69. Houssiau F.A., Cosyns J., Cervera R. The Euro-Lupus Nephritis Trial: 5-year follow-up [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, suppl. 1, OP0054
  70. Hu W., Liu Z., Shen S. et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin. Med. J.*, 2003, 116, 12, 1827-1830
  71. Huong D.L., Papo T., Beaufile H. et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78, 148-166
  72. Illei G.G., Austin H.A., Crane M. et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.*, 2001, 135, 4, 248-257
  73. Illei G.G., Takada K., Parkin D. et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. Long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 995-1002
  74. Ioannidis J.P.A., Boki K.A., Katsorida M.E. et al. Remission, relapse and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.*, 2000, 57, 258-264
  75. Kalunian K.C., Davis J.C. Jr, Merrill J.T. et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 12, 3251-3258
  76. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J. et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, 8, 876-882
  77. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E. et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus*, 2001, 10, 606-611
  78. Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M. et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 35, 904-914
  79. Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G. et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 2673-2677
  80. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Lan S.P. et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1373-1379
  81. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 5, 352-364

82. McInnes P.M., Schuttinga J., Sanslone W.R. et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 1000-1006
83. McNeeley P.A., Iverson G.M., Furie R.A. et al. Pre-treatment affinity for LJP 394 influences pharmacodynamic response in lupus patients. *Lupus*, 2001, 10, 8, 526-532
84. Miescher P.A., Favre H., Mihatsch M.J. et al. The place of cyclosporine A in the treatment of connective tissue diseases. *Transplant. Proc.*, 1988, 20, suppl. 4, 224-237
85. Mok C.C., Ho C.T., Chan K.W. et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 4, 1003-1013
86. Mok C.C., Ho C.T., Siu Y.P. et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001, 38, 2, 256-664
87. Mok C.C., Lai K.N. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 40, 447-457
88. Mok C.C., Wong R.W., Lai K.N. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 9, 799-804
89. Mok C.C., Wong R.W.S., Lau C.S. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34, 315-223
90. Nakamura T., Ushiyama C., Hara M. et al. Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 2002, 57, 108-113
91. Nossent H.C., Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 9, 969-974
92. Petri M., Jones R.J., Brodsky R.A. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 1, 166-173
93. Ramsey-Goldman R., Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum. Dis. Clinics N. Am.*, 1997, 23, 149-167
94. Sesso R., Monteiro M., Sato E. et al. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus*, 1994, 3, 2, 107-112
95. Sloan R.P., Korbet S.M., Schwartz M.M., Brook R.Z. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, 299-305
96. Spertini F., Leimgruber A., Morel B. et al. Idiopathic vaccination with a murine anti-dsDNA antibody: phase I study in patients with nonactive systemic lupus erythematosus with nephritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 12, 2602-2608
97. Steinberg A.D., Kaltreider H.B., Staples P.J. et al. Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1971, 5, 165-171
98. Steinberg A.D., Steinberg S.C. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 8, 945-950
99. Strand V., Aranow C., Cardiel M.H. et al. Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus*, 2003, 12, 9, 677-686
100. Tam L.S., Li E.K., Leung C.B. et al. Long term treatment of lupus nephritis with cyclosporine A. *Q. J. Med.*, 1998, 91, 573-580
101. Tanaka H., Suzuki K., Nakahata T. et al. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 2003, 60, 6, 390-394
102. Wallace D.J., Goldfinger D., Pepkowitz S.H. et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis. *J. Clin. Apheresis*, 1998, 13, 163-166
103. Zimmerman R., Radhakrishnan J., Valeri A., Appel G. Advances in the treatment of lupus nephritis. *Ann. Rev. Med.*, 2001, 52, 63-78

Поступила 10.10.05

**Abstract**

*E.A. Sushuk, A.V. Torgashina*

**Treatment of lupus nephritis from evidence based medicine point of view**

Kidneys involvement in systemic lupus erythematosus is a severe feature of the disease. In spite of improvement of pts with lupus nephritis (LN) prognosis their treatment remains insufficiently studied. In the present review modern approaches to the treatment of LN based on results of randomized clinical studies are considered. The main attention is paid to the administration of cytotoxic drugs (cyclophosphamide (CP) and azathioprine) in most severe proliferative forms of LN. At present it is clear that combination of cytotoxic drugs with glucocorticoids (GC) provides increase of survival and better preservation of renal function than monotherapy with GC. CP is the drug of choice for remission induction in proliferative LN. Mycophenolate mofetil is considered as an alternative. Low doses of azathioprine, mycophenolate mofetil or intermittent administration of CP can be used in combination with GC to support remission. Experience of other cytotoxic drugs administration is limited. Efficacy of plasmapheresis addition to cytotoxic therapy was not proved. Some new drugs such as abetimus are perspective but additional evidences of their efficacy are needed. Proposed by us algorithm of LN treatment is based on evidences existent at present.

**Key words:** *systemic Lupus erythematosus, Lupus nephritis, glucocorticoids, Cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, abetimus*