

Головач И.Ю.¹ , Егудина Е.Д.² 

¹Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

²Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

Менеджмент рефрактерного волчаночного нефрита: СЛОЖНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ

For citation: *Pochki*. 2020;9(1):47-57. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196917

Резюме. Развитие рефрактерного волчаночного нефрита (ВН) указывает на неадекватный ответ на терапию, подразумевая сохранение или ухудшение активности заболевания, несмотря на проводимое лечение. Однако дефиниция ВН неоднозначна, учитывая отсутствие четких параметров ответа: исследования протеинурии и функции почек не дают четкого различия между активностью и необратимым повреждением. Понимание причин рефрактерного заболевания и разработка стратегий лечения очень важны, так как у таких пациентов прогнозы крайне неблагоприятны, в виде развития терминальной стадии почечной недостаточности. В этом обзоре рассмотрена современная концепция рефрактерного ВН и обобщены подходы к лечению, которые использовались в обсервационных когортных исследованиях и серии случаев. Мы подчеркиваем важность оптимизации приверженности пациентов к лечению и соблюдению ими иммуносупрессивных и дополнительных терапевтических стратегий, а также избежание диагностической задержки. Варианты лечения включают повышение дозы глюкокортикоидов, переключение между циклофосфамидом и мофетилом микофенолатом или добавление ритуксимаба, который потенциально может сочетаться с белимумабом. Меньше доказательств подтверждает эффективность экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез или иммуноадсорбция), ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А или такролимус), внутривенного иммуноглобулина и трансплантации стволовых клеток в лечении ВН. Улучшения в понимании того, что такое рефрактерный ВН, могут быть интегрированы в пути лечения и улучшить исходы ВН.

Ключевые слова: волчаночный нефрит; рефрактерность; ритуксимаб; иммуноадсорбция; трансплантация стволовых клеток; лечение

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое воспалительное заболевание, возникающее в результате аутоиммунной дисфункции и сопровождающееся иммунокомплексным поражением кровеносных сосудов в различных органах [1]. В патологический процесс при СКВ может быть вовлечена любая система органов. Однако поражение почек остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов при СКВ. Именно вовлечение почек в патологический процесс предопределяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются

основной причиной летальности. Для волчаночного нефрита (ВН) наиболее характерным является наличие протеинурии $> 0,5$ г в сутки, повышение альбумин-креатининового соотношения (АКС) $> 0,5$ мг/мг или белка мочи $> 3+$, определенного с помощью тест-полоски [2]. Классификационные критерии Американского колледжа ревматологов (ACR) также предусматривают наличие активного осадка мочи > 5 эритроцитов в поле зрения. Тем не менее бессимптомный ВН может возникать в отсутствие любого из этих признаков, и в таком случае необходима нефробиопсия для верификации/подтверждения поражения почек [3, 4]. Присутствие бессимптомного ВН может быть обусловлено рено-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, MBA, заслуженный врач Украины, руководитель Центра ревматологии, клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина, e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, MBA, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

протективным действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые могут предотвращать усугубление течения ВН [5]. При отсутствии адекватного лечения ВН остается основной причиной развития терминальной почечной недостаточности и ассоциирован с повышенной смертностью и заболеваемостью пациентов с СКВ.

Основой терапии ВН является иммуносупрессия, позволяющая сохранить функцию почек и повысить выживаемость у большинства пациентов с СКВ. Однако часть пациентов с ВН остаются невосприимчивыми (резистентными) к терапии и имеют высокие риски неблагоприятного исхода. К сожалению, на сегодняшний день не существует консенсусного мнения по поводу определения рефрактерного ВН. Термин подразумевает неадекватную реакцию или отсутствие реакции на лечение ВН препаратами индукции ремиссии. Поскольку ремиссия определяется снижением протеинурии и улучшением функции почек, может быть сложно отличить рефрактерность к лечению от уже существующего необратимого повреждения почек. Таким образом, пациенты с поздними или тяжелыми проявлениями ВН могут не иметь ренального потенциала для ремиссии согласно вышеперечисленным критериям и ошибочно считаются невосприимчивыми и/или рефрактерными. В этой ситуации для осуществления дифференциальной диагностики необходимо проводить повторную нефробиопсию с целью определения активности процесса.

Географические, генетические и другие эпидемиологические факторы влияют на полноту почечного ответа и почечные исходы, а также определяют различия в выборе начальных методов лечения. Очевидно, что выбор конкретного терапевтического агента менее важен, чем понимание наличия ответа на лечение, безопасности терапии и необходимости выявления неудачи лечения и перехода на альтернативные препараты.

Целью данного обзора является анализ доступных на сегодняшний день определений рефрактерного ВН и обобщение современных знаний, полученных в наблюдательных исследованиях, по использованию биологических препаратов и альтернативных методов лечения в контексте рефрактерного ВН.

Определения, используемые при диагностике рефрактерного волчаночного нефрита

На сегодня нет четкого определения рефрактерного ВН. Было предпринято много попыток определить рефрактерную болезнь почек.

Определения рефрактерного волчаночного нефрита

— Неудача при лечении по крайней мере одним иммунодепрессантом [6].

— Неудача при лечении по крайней мере двумя иммунодепрессантами [7].

— Недостаточная реакция хотя бы на один иммунодепрессант [8].

— Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию, включая циклофосфамид (ЦФ) [9].

— Неспособность ответить на комбинацию любого иммунодепрессанта и глюкокортикоидов (ГК) в течение не менее 6 месяцев терапии [10].

— Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию, включая циклофосфамид и/или мофетила микофенолат (ММФ) [9].

— Резистентность к общепринятой терапии, включая высокие дозы глюкокортикоидов и иммунодепрессантов [11].

— Отсутствие улучшения функции почек в течение 3–4 месяцев, отсутствие достижения частичного ответа через 6–12 месяцев или полного ответа после 2 лет терапии [4].

Для оптимизации менеджмента ВН, целью которого является долгосрочное сохранение функции почек и профилактика обострений, были опубликованы рекомендации или руководящие принципы объединенной целевой группы Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) [4], а также Американской коллегии ревматологов (ACR) [2] и Международной руководящей организации по болезням почек (KDIGO) [12].

Определения полного ответа, частичного ответа и устойчивого ответа на терапию также являются частью руководящих принципов, обсуждаемых Европейской экспертной консенсусной группой, как часть менеджмента ВН [4]. Полный ответ, для достижения которого может потребоваться до 3 лет, характеризуется отсутствием активного осадка мочи, снижением протеинурии до $< 0,5$ г/сут и нормальной или стабильной функцией почек (в пределах 10 % от нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) [4]. Для пациентов, достигших полного ответа, рекомендации ACR предлагают продолжение выбранной схемы терапии в течение еще 6 месяцев до рассмотрения изменений в лечении [2].

Частичный ответ — это уровень улучшения, обычно достигаемый через 6–12 месяцев, который характеризуется наличием неактивного осадка, снижением протеинурии > 50 %, нормальной (в пределах 10 % от нормальной СКФ) почечной функции и снижением до ненефротического уровня протеинурии (< 3 – $3,5$ г/сут), если таковая была у пациентов до начала иммуносупрессивной терапии [4]. Следует отметить, что определение ответа при протеинурии или повторной биопсии почки может привести к расхождению, так как значительная доля не отвечающих пациентов по клиническим признакам имеет неактивную гистологию при последующей биопсии [13].

Терапевтический подход к пациентам, которые не достигают ремиссии в связи с активностью заболевания, состоит в переключении индукционного лечения через 6 месяцев с циклофосфамида на мофетила микофенолат или наоборот — с мофетила микофенолата на циклофосфан [4].

Совсем недавно В-клеточная таргетная терапия ритуксимабом продемонстрировала высокую частоту ремиссии у пациентов с рефрактерным ВН; одновре-

менно появляются дополнительные терапевтические возможности: другие биологические препараты, плазмаферез, иммуноадсорбция (ИАС), ингибиторы кальциневрина или трансплантация стволовых клеток, потенциальные шансы которых обсуждаются далее.

Факторы, которые необходимо учитывать при рефрактерном ВН

Несколько факторов могут способствовать развитию рефрактерного заболевания. К ним относятся отсутствие приверженности к медикаментозному лечению, плохая переносимость терапии и развитие побочных эффектов, позднее обращение за медицинской помощью, когда заболевание уже носит необратимый характер, и реальное отсутствие эффекта от терапии на этапе индукции ремиссии.

В нескольких исследованиях изучалось несоблюдение режима приема лекарственных препаратов у пациентов с СКВ. М.М. Ward et al. (2003) [14] проанализировали вовлеченность пациентов в лечение СКВ и обнаружили меньшее повреждение органов-мишеней в долгосрочной перспективе в результате лучшего комплайенса между врачом и пациентом.

Для оценки приверженности пациентов к лечению можно контролировать уровни активного лекарственного средства или его метаболитов в крови. Французская исследовательская группа [15] определила целевой уровень гидроксихлорохина в крови ниже 1000 нг/мл в качестве прогностического фактора плохой приверженности к лечению. Изучение причин несоблюдения протокола лечения может привести к улучшению контроля или принятию решения о смене терапии. Серьезные нежелательные явления при ВН встречаются достаточно часто и могут быть связаны как с лечением, так и с основным заболеванием. Но независимо от причины они могут привести к прерыванию эффективной терапии и потере контроля над заболеванием.

Как обсуждалось выше, текущую активность заболевания почек трудно отличить от необратимого повреждения, и без биопсии почки можно предположить, что активное заболевание устойчиво к терапии. Кроме того, ранняя диагностика поражения почек при СКВ приводит к лучшему ответу на лечение из-за менее выраженной активности и обратимого повреждения. Соответственно, отсроченная диагностика с большей вероятностью приводит к рефрактерному ВН. Наличие таких факторов риска развития почечной недостаточности, как протеинурия, эритроцитурия и гипертензия, следует учитывать на ранней стадии заболевания для предотвращения прогрессирования воспалительных повреждений до склеротических. Определение класса ВН путем проведения биопсии почки поможет определиться с терапией и улучшить долгосрочный прогноз.

Как лечить рефрактерный люпус-нефрит?

Рекомендации EULAR/ERA-EDTA предлагают смену циклофосфамида на мофетила микофенолат или наоборот при рефрактерном течении ВН. Кроме

того, может быть проведена оптимизация дозирования иммуносупрессивного лечения при плохом терапевтическом ответе, к примеру, увеличение дозы ММФ до 3 г/сут или переход на микофеноловую кислоту с энтеросолюбильным покрытием было более успешным, особенно у пациентов со сниженной функцией почек [16]. Существует ограниченный опыт применения низких доз циклофосфамида по схеме EUROLUPUS [17] и вероятность того, что более высокие дозы ЦФ будут иметь более высокие показатели ответа в определенных подгруппах пациентов. Схемы с более высокими дозами пероральных ГК или повторных доз внутривенных пульсов метилпреднизолона ассоциировались с высоким уровнем ответа [18].

В многоцентровом ретроспективном исследовании пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ВН сообщалось о высокой частоте ответа (87 %) во время инициации терапии ММФ [19]. Примечательно, что большинство пациентов (73/85) лечились ЦФ до начала терапии ММФ. Исследование, проведенное в Соединенном Королевстве с участием пациентов с СКВ и рефрактерным ВН, большинство из которых получали лечение ЦФ в прошлом, сообщило о значительном снижении дозы ГК, индекса активности заболевания СКВ (SLEDAI) и протеинурии после начала терапии ММФ [19]. Необходимо помнить о расовых и географических различиях, которые могут влиять на рефрактерность, как было показано в ответной реакции в исследовании ASPREVA Lupus Management Study (ALMS) [20].

Таргетная CD20-терапия: ритуксимаб и новые стратегические решения

Несмотря на провал рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего добавление ритуксимаба к терапии ВН ММФ и стероидами со стандартным лечением (плацебо с ММФ и стероидами) [21], ритуксимаб продемонстрировал обнадеживающие результаты в лечении рефрактерного ВН. Это относится к нескольким различным этническим группам и к различным определениям рефрактерного ВН.

В мексиканской когорте 10 из 13 пациентов продемонстрировали хороший ответ на лечение ритуксимабом со снижением экскреции альбумина с мочой с $3,3 \pm 3,1$ г до $0,4 \pm 0,6$ г в сутки через 6 месяцев терапии [6]. Почечный ответ составил 64 % в колумбийской когорте с рефрактерным ВН после терапии, направленной на деpleцию В-клеток [22]. В сингапурской когорте проводилось введение ритуксимаба (2×375 мг/м²) наряду с двумя курсами пульс-терапии ЦФ (500 мг каждый). Все пациенты с поражением почек достигли ответа на эту комбинированную терапию со снижением протеинурии в среднем с 4,9 до 1,0 г в день. Авторы сообщили о сокращении дней госпитализации с 17,1 до лечения ритуксимабом до 0 в течение периода наблюдения 28 месяцев после инфузий ритуксимаба [7].

В корейском многоцентровом исследовании 11 из 17 пациентов показали частичный ответ после терапии ритуксимабом; показатель SLEDAI снизился с

$11,9 \pm 5,1$ в начале исследования до $7,1 \pm 4,4$ через 12 месяцев терапии [8]. Терапия в целом хорошо переносилась, и побочные эффекты, связанные с ритуксимабом, наблюдались у 18 % пациентов [8]. В недавнем китайском исследовании проводили сравнение ритуксимаба и ЦФ в резистентных случаях ВН [23]. Были обнаружены значительно более высокие показатели ответа у пациентов, получавших ритуксимаб (полная ремиссия — 64,7 %, частичная ремиссия — 19 %). Кроме того, в этом исследовании было выявлено снижение количества антител против C1q до 11,9 % от исходного уровня [23].

В исследовании I. Gunnarsson с соавт. (2007) ритуксимаб (4×375 мг/м²) в сочетании с двумя курсами пульс-терапии ЦФ (0,5 г/м², с интервалом в 3 недели) улучшал общую функцию почек наряду с уменьшением протеинурии [9]. Более того, повторная биопсия почки показала снижение тканевых CD3, CD4 и CD20 через 6 месяцев. Полная и частичная почечная ремиссия была достигнута у 3 и 1 пациента соответственно, тогда как у 3 пациентов наблюдалась стойкая альбуминурия и гипоальбуминемия (улучшение < 50 %) [9].

В научной литературе представлены и долгосрочные исследования ритуксимаба: 4 введения ритуксимаба 375 мг/м² еженедельно приводили к снижению протеинурии с 4,6 г в начале исследования до 0,45 г/сут через 12 месяцев [10]. Последующее исследование, включающее рецидивирующее и рефрактерное течение люпус-нефрита, выявило высокую частоту ответа у пациентов с активным гломерулонефритом (91 %). Долгосрочное наблюдение было доступно для 9 пациентов, у которых наблюдалось снижение протеинурии с 2,2 г в начале исследования до 0,5 г через 24 месяца [10].

Исследовался ритуксимаб и у пациентов с рефрактерным ВН. В итальянское многоцентровое исследование было включено 145 пациентов, из которых 68 имели рефрактерный ВН с приемом по крайней мере одного иммуносупрессанта в анамнезе [24]. Использовались различные схемы введения ритуксимаба. Через 12 месяцев наблюдалось постепенное снижение протеинурии с $4,1 \pm 2,9$ г/сут до $1,1 \pm 1,9$ г/сут. Общая частота ремиссии составила 94,1 %; у 21 и 43 пациентов достигнута полная и частичная ремиссия [24].

В недавнем французском исследовании также сообщалось о 17 ЦФ-резистентных пациентах с ВН [25]. Частота ответов на последующие инфузии ритуксимаба составили 53 % (4 полных и 5 частичных ответов). Однако даже у пациентов без ответа, как определено авторами, протеинурия снизилась с 4 до 1,32 г/сут через 12 месяцев. Среди тяжелых побочных эффектов у одного пациента был обнаружен кишечный *Escherichia coli*-индуцированный пиелонефрит [25].

Японские пациенты с ВН, которые были резистентны к терапии высокими дозами ГК и иммунодепрессантов, получали различные дозы ритуксимаба (в диапазоне от 1000 до 4000 мг) [11]. 30 из 36 пациентов (83,3 %) улучшили показатели BILAG A или B до BILAG C или D через 1 год, что сопровождалось снижением уровня сывороточного креатинина и АКС в

моче [11]. Недавний анализ Британского реестра пациентов с СКВ (Isles Lupus Assessment Group) представил хорошую эффективность и приемлемый профиль безопасности терапии ритуксимабом у пациентов, не получавших ММФ или ЦФ [26].

Несмотря на множество доказательств эффективности ритуксимаба, есть ряд недавних серий клинических случаев, которые показали отсутствие эффекта ритуксимаба, что сопровождалось неполным истощением В-клеток [27]. Данные факты указывают на необходимость исследования количества В-клеток после инфузий ритуксимаба для рассмотрения назначения дополнительных курсов препарата в случае неполного истощения В-клеток.

Учитывая возрастающее количество сообщений в течение последнего десятилетия об эффективности ритуксимаба с малым количеством побочных явлений у пациентов с рефрактерным ВН, особенно в случаях неэффективности традиционной иммуносупрессивной стратегии, истощение В-клеток можно рассматривать как стратегию первого выбора.

ВН класса IV и V, по данным нефробиопсии, является более резистентным к истощению В-клеток, что было показано в недавнем метаанализе [28]. Усиление иммуносупрессивных мер, в частности добавление белимумаба и других препаратов, может рассматриваться у пациентов с неадекватным ответом. При наличии противопоказаний к ритуксимабу из-за предшествующей тяжелой инфузионной реакции или присутствия человеческих антихимерных антител новые полностью гуманизированные анти-CD20-агенты, такие как офатумумаб или обинутузумаб, могут использоваться при лечении рефрактерных случаев ВН [29]. Однако данных, касающихся эффективности этих препаратов, крайне мало.

Белимумаб

APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию) и стимулятор В-лимфоцитов (BLyS), также известный как BAFF (фактор активации В-клеток), являются членами семейства фактора некроза опухолей и вовлечены в патогенез СКВ. Они потенциально играют роль терапевтических мишеней, а также предполагаемых биомаркеров терапевтического ответа [30].

Белимумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на BLyS/BAFF, одобренное для лечения СКВ (исключая активный ВН и поражение центральной нервной системы), но реальные данные подтверждают его использование и в отдельных случаях ВН [31]. Повышенный базовый уровень BLyS ассоциирован с ранним рецидивом (< 12 месяцев) ВН [32]. Было отмечено значительное повышение уровней BLyS после терапии ритуксимабом, что предполагает рациональную комбинацию истощения В-клеток и ингибирования BLyS. Эта стратегия была успешно применена у нескольких пациентов с рефрактерным ВН и может быть многообещающим инновационным направлением для пациентов, отвечающих на ритуксимаб, с последующим ранним рецидивом [32].

В дополнение к снижению уровней BLyS комбинация ритуксимаба и белимумаба уменьшала избыточное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [33]. Одновременно промежуточный анализ исследования CALIBRATE (NCT02260934), в котором пациентам назначали белимумаб или плацебо, не показал клинической пользы ингибирования BLyS в краткосрочной перспективе для лечения ВН; необходимы более длительные данные последующего наблюдения [34]. В настоящее время проводится большое количество исследований по изучению комбинированной терапии ритуксимабом и белимумабом при лечении внепочечных проявлений СКВ (например, BEAT-LUPUS (ISRCTN47873003) и BLISS-BELIEVE (NCT03312907)).

Ингибиторы кальциневрина — такролимус и циклоспорин А

Ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А (ЦсА) и такролимус — широко изучены при ВН с доказательствами их эффективности при резистентном ВН. Недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее такролимус (4 мг в день) + ММФ в низкой дозе (1 г в день) с ЦФ (6 курсов пульс-терапии 1 раз в 4 недели, 0,75–1 мг/м²), выявило превосходящую эффективность мультитаргетной комбинированной терапии через 6 месяцев с точки зрения частоты ответа и полной ремиссии со стороны почек [35]. Лучшие показатели были в основном ассоциированы с ВН IV и V класса и смешанным паттерном (IV + V класс), по данным нефробиопсии [35].

Другое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее такролимус (0,06–0,1 мг/кг/сут) с ММФ (2–3 г/сут), выявило неполноценность такролимуса для индукции ремиссии, и в группе исследования, рандомизированной по такролимусу, наблюдалась незначительная тенденция к более высокой частоте рецидивов [36]. Однако в течение последующих 6 месяцев изменения в почечной функции значительно различались между обеими группами с увеличением клиренса креатинина на 14 мл/мин, наблюдаемым в группе ММФ, и стабилизацией функции почек в группе такролимуса [36].

Добавление ингибиторов кальциневрина может быть разумным вариантом в дополнение к другим иммуносупрессивным мерам при лечении рефрактерного ВН IV/V класса или смешанных паттернов с присутствием V класса нефрита. В более раннем исследовании, сравнивавшем мультитаргетную терапию, как описано выше (дозировка, адаптированная к минимальным уровням), с ЦФ, частота полной почечной ремиссии была значительно выше (50 против 5 %) в группе комбинированной терапии, тогда как частота частичного почечного ответа не различалась между группами [37].

В обсервационном исследовании в Испании в случае рефрактерного ВН или рецидива заболевания, несмотря на терапию ММФ, к иммуносупрессивному режиму добавляли такролимус (0,075 мг/кг/сут)

[38]. Терапевтического ответа достигли 12 пациентов (70 %), из которых у 6 была полная и частичная ремиссия. Следует отметить, что все пациенты имели ВН IV или V класса. В китайском проспективном обсервационном исследовании такролимус (2 или 3 мг в зависимости от массы тела) был добавлен к лечению ВН у 26 ЦФ-резистентных пациентов [39]. Ответ (полный — 38,5 %, частичный — 50 %) наблюдался у большинства пациентов, что сопровождалось средним снижением протеинурии с $6,9 \pm 4,5$ г/сут до $1,11 \pm 1,10$ г/сут и значительным снижением SLEDAI. Интересно отметить, что пациенты, отнесенные к категории лиц, не отвечающих на лечение, имели ВН III класса, по данным нефробиопсии [39].

Ответ на лечение, который составил 78 %, рефрактерного ВН IV и V класса или смешанного IV/V класса также наблюдался в небольшом корейском исследовании. АКС снизилось с 2,19 до 0,44 через 12 месяцев. Несмотря на эти обнадеживающие эффекты, средняя доза преднизолона оставалась выше 10 мг/сут во время последнего наблюдения [40].

Помимо наблюдений по эффективности такролимуса, лечение ЦсА также привело к хорошим показателям ответа при рефрактерном ВН с уменьшением протеинурии уже через две недели после начала терапии [41]. Описано 6 случаев удачного лечения рефрактерного ВН ЦсА из-за невозможности достижения ремиссии на фоне приема ММФ (2–3 г в день) [42]. Добавление ЦсА (2,6–3,7 мг/кг/сут) привело к снижению протеинурии с 2,4 до 0,5 г/сут. Четыре пациента достигли полной ремиссии, у одного пациента ремиссия была частичной [42]. Таким образом, добавление такролимуса или ЦсА к другим иммуносупрессивным агентам оказалось особенно эффективным у пациентов, рефрактерных к стандартным методам лечения диффузного пролиферативного или мембранозного ВН или их комбинации, хотя полученные данные опираются на небольшие ретроспективные исследования. Большая часть данных до сих пор была опубликована среди населения Азии, и существует острая необходимость доказать эту концепцию в других этнических группах. Новый ингибитор кальциневрина — воклоспорин — недавно продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо в клиническом исследовании II фазы [43]. Эти результаты в настоящее время проверяются в III фазе испытания.

Экстракорпоральные методы терапии: новый взгляд на старую стратегию лечения

Ранее плазмаферез интенсивно использовался в сочетании с другими иммуносупрессивными терапевтическими препаратами при лечении ВН. Однако энтузиазм был ослаблен после негативных данных рандомизированного контролируемого исследования, проведенного почти три десятилетия назад, в котором сравнивалась терапия ЦФ и ГК с плазмаферезом и без него [44]. Исследование показало отсутствие различий в обеих группах лечения [44]. Одним из ограничений в анализе этих

данных является высокая кумулятивная доза ЦФ, который пациенты принимали перорально, и у пациентов в основном был недавно диагностированный ВН.

Показано, что добавление экстракорпоральных методов лечения было эффективно при лечении беременных женщин с признаками активного ВН, антифосфолипидного синдрома или при рефрактерном ВН. Иммуноадсорбция заменила плазмаферез во многих странах, так как системные эффекты этого экстракорпорального метода лечения достаточно благоприятны, с удалением специфических для заболевания антител. Однако на фоне ИАС отмечается высокая распространенность побочных эффектов: кровотечений, анафилактических осложнений или опасных для жизни инфекций [45]. Примечательно, что иммуносорбционные высокоаффинные колонки, такие как Ig-Therasorb® или Globaffil®, имеют преимущества в удалении антител, специфичных для ВН, как было показано в большом обсервационном исследовании [46].

В своем первом наблюдении G.H. Stummvoll с соавт. (2005) [46] поделились опытом лечения 16 пациентов с рефрактерным люпус-нефритом или противопоказаниями к стандартному лечению. Протеинурия снизилась с 6,7 г/сут в начале исследования до 2,9 г/сут через 12 месяцев. Этот почечный ответ сопровождался снижением SLEDAI с 21 до 5. Доза ГК была снижена с 117 мг/сут в начале исследования до 9 мг через 12 месяцев. Антитела к двухспиральной ДНК снизились с 391 до 53 МЕ/мл через 12 месяцев. С точки зрения побочных эффектов ИАС хорошо переносилась: было зарегистрировано четыре эпизода тяжелых инфекций у двух пациентов [46]. Одиннадцать пациентов из первого исследования вошли в программу длительной ИАС. У не достигших через год ремиссии пациентов ($n = 5$) протеинурия значительно уменьшилась при длительном наблюдении с $4,3 \pm 2,4$ г/сут до $0,5 \pm 0,4$ г/сут [47]. У всех пациентов наблюдалась стабилизация заболевания с меньшим количеством рецидивов по сравнению с группой сравнения, получавшей ММФ (0,28 против 0,89 на пациента в год соответственно). Во время длительной ИАС более серьезных инфекционных осложнений не наблюдалось [47], что дополнительно подчеркивает влияние сопутствующей терапии, такой как высокие дозы ГК и применение цитотоксических агентов, на инфекционный риск.

Таким образом, экстракорпоральное лечение является разумным вариантом для пациентов с рефрактерным течением заболевания или при противопоказаниях к более агрессивному режиму лечения. Учитывая низкую частоту серьезных побочных эффектов, наблюдаемых во время и после ИАС, этот метод лечения предпочтительнее, чем плазмаферез [48].

Трансплантация стволовых клеток

У пациентов с рефрактерным течением СКВ и ВН трансплантация аутологичных стволовых клеток привела к хорошему контролю активности заболевания, но рецидивы были отмечены у 50 % пациентов через 3 года, кроме того, уровень токсичности и смертности,

связанной с этим методом лечения, оказался непривлекательным для дальнейших исследований или рутинного использования [49]. Результаты многоцентрового исследования Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) и регистра EULAR с преимущественным включением в исследование пациентов с ВН по оценке эффективности трансплантации аутологичных стволовых клеток выявили частоту ремиссии (определенную как SLEDAI < 3) 66 % через 6 месяцев, тогда как у 32 % наблюдались рецидивы при последующем наблюдении; выявлено 12 смертельных случаев, 7 из которых были связаны с процедурой [50].

Учитывая высокую частоту назначения иммуносупрессивных препаратов после трансплантации (70 % пациентов), данная процедура кажется необоснованной [49]. Еще в одном исследовании 28 пациентов с СКВ и поражением почек, которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток, выживаемость составила 55 % в течение 2 лет с частотой рецидивов 56 ± 11 % и пятью летальными исходами, в том числе 3 — из-за инфекций и 2 — вследствие прогрессирования СКВ [50].

В большом одноцентровом исследовании США был показан низкий уровень смертности, связанной с процедурой, а также 50% вероятность безрецидивной выживаемости через 5 лет у пациентов с СКВ на фоне аутологичной трансплантации стволовых клеток [51]. Показанием к проведению данного метода лечения было развитие почечной недостаточности у 20 % пациентов, при этом у половины пациентов имелись признаки рефрактерного ВН [51]. Пациенты получали две разные немиелоабляционные схемы лечения, а именно ЦФ (200 мг/кг) и алемтузумаб (60 мг) или ЦФ (200 мг/кг), гАТГ (тимоглобулин) (5,5 мг/кг) и ритуксимаб (1 г). Ни один из пациентов, получавших одну из схем лечения, не достиг ремиссии, в то время как ремиссия была достигнута у 92 % через 6 месяцев с долгосрочной частотой ремиссии 62 % через 5 лет после трансплантации стволовых клеток [52]. Примечательно, что ВН был у 11/30 пациентов. Случаев смерти, связанных с лечением, не наблюдалось, несмотря на большое количество сопутствующих заболеваний у значительного числа участников.

Есть данные и по применению аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых или стромальных клеток (МСК). МСК обладают иммуномодулирующими функциями, в том числе способностью стимулировать дифференцировку и пролиферацию регуляторных Т-клеток [53]. Трансплантация МСК была выполнена 15 пациентам с рефрактерным ВН. Через 12 месяцев наблюдения протеинурия снизилась с $2505,0 \pm 1323,9$ мг/сут до $858,0 \pm 800,7$ мг/сут. В соответствии с этим значительным улучшением SLEDAI снизился с $12,2 \pm 3,3$ до $3,2 \pm 2,8$ за тот же период наблюдения. Обнадешивает и отсутствие каких-либо опасных для жизни последствий после процедуры [53]. В последующем исследовании этой же группы пациентов была изучена роль трансплантации аллогенного костного мозга и/или пуповинных мезенхи-

мальных/стромальных клеток у 81 пациента с рефрактерным ВН [54]. Примечательно, что ремиссия была достигнута у 60,5 % пациентов наряду со значительным снижением показателей BILAG и SLEDAI в этой группе. Протеинурия снизилась с $2,74 \pm 1,20$ г/сут до $1,52 \pm 1,04$ г/сут, а СКФ возросла с $58,55 \pm 19,16$ мл/мин до $69,51 \pm 27,93$ мл/мин. Рецидив был зафиксирован у 22,4 % пациентов [54].

В другом исследовании трансплантация пуповинных МСК была выбрана для лечения пациентов с рефрактерным ВН [55]. Снижение протеинурии, достигающее значительных изменений, наблюдалось через 3 месяца, а у пациентов с более длительным периодом наблюдения через 6 месяцев отмечалось улучшение функции почек [55]. Никаких побочных эффектов, связанных с лечением, не наблюдалось [55]. Последующее многоцентровое исследование, включающее большинство пациентов с ВН, показало значительный клинический ответ и частичный клинический ответ у 27,5 и 32,5 % пациентов соответственно [56]. Общая выживаемость в течение периода наблюдения 12 месяцев составила 92,5 % со смертельными исходами, не связанными с процедурой. Протеинурия снизилась с $2,24 \pm 1,43$ г в начале исследования до $1,41 \pm 1,33$ г через 12 месяцев, а креатинин сыворотки стабилизировался в течение периода наблюдения [56]. Однако результаты данного рандомизированного контролируемого исследования ослабили энтузиазм, поскольку частота ремиссии в нем была сопоставимой между пациентами, получавшими трансплантацию МСК (75 %), и пациентами, включенными в группу плацебо (83 %) [57]. Кроме того, один пациент основной группы умер от тяжелой пневмонии.

Таким образом, трансплантация стволовых клеток, как указано в реестре EBMT/EULAR, в основном использовалась при наличии тяжелых и необратимых повреждений. Это может объяснить высокую смертность, связанную с процедурой, и из-за тяжелого течения заболевания высокую частоту рецидивов после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В отличие от этого, результаты единого центра в Соединенных Штатах и появляющиеся стратегии, такие как трансплантация мезенхимальных и пуповинных стволовых клеток, указывают на низкую частоту летальных исходов, связанных с процедурой, поскольку пациенты перенесли трансплантацию на ранних стадиях заболевания, и, кроме того, в целом был достигнут хороший почечный ответ.

Альтернативные иммунодепрессанты

В китайской серии пациентов с рефрактерным заболеванием или с противопоказанием к лечению ЦФ лефлуномид с начальной дозой 100 мг (в течение 3 дней) с последующим приемом 20 мг в течение 52 недель продемонстрировал эффективность у 76 % пациентов с рефрактерным ВН с общим снижением протеинурии с 3,5 до 1,7 г/сут [58].

Мизорибин, иммунодепрессант, ингибирующий инозинмонофосфатдегидрогеназу, использовался в

японской серии из 17 пациентов с резистентным ВН. Наблюдалось снижение экскреции белка с мочой с 194 ± 208 мг/дл до 114 ± 106 мг/дл через 24 месяца [59].

У 7 пациентов с ВН с недостаточной эффективностью ЦФ добавление высоких доз внутривенного иммуноглобулина (1–6 курсов 400 мг/кг в течение 5 последовательных дней) привело к значительному снижению протеинурии через 6 месяцев, что сопровождалось нормализацией уровней сывороточного альбумина и снижением уровня холестерина в сыворотке [60].

Также есть данные, что высокие дозы внутривенного азатиоприна наряду с пероральным азатиоприном, а также внутривенный метотрексат в сочетании с пульс-терапией ЦФ могут быть альтернативой в терапии ВН, резистентной к стандартным иммуносупрессивным стратегиям [61, 62]. Талидомид, который показал эффективность при кожной форме СКВ, был также успешно использован у 2 пациентов с рефрактерным ВН [63].

Бортезомиб, ингибитор протеасом, был протестирован у 12 пациентов с рефрактерной СКВ, из которых 8 имели поражение почек [64]. В целом было достигнуто значительное снижение активности заболевания, измеренное с помощью SLEDAI. Протеинурия снизилась с 2221 до 867 мг/сут в течение периода наблюдения. Тяжелые побочные эффекты, приводящие к госпитализации, были зарегистрированы у 4 пациентов [64]. Бортезомиб вызывал быстрое истощение плазматических клеток, но с обратной быстрой их регенерацией. Это было объяснено 2-кратным увеличением B_{LyS} в конце лечения. Была предложена комбинированная терапия с ритуксимабом или белимумабом как альтернативная стратегия в этой ситуации, которая была успешно применена в двух случаях [65, 66].

Дополнительная терапия

В контексте рефрактерного ВН должна быть оптимизирована сопутствующая терапия в соответствии с рекомендациями EULAR/ERA-EDTA [4]. Это прежде всего применение противомаларийных препаратов (гидроксихлорохин или хлорохин), учитывая их влияние на выработку интерферона α и фактора некроза опухоли α , снижение цитокинов и активности заболевания [67]. Более того, все пациенты с поражением почек должны получать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или, при их непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина II, особенно при повышенных уровнях артериального давления. Добавление ИАПФ к лечению СКВ может предотвратить появление ВН, что было показано в многонациональной когорте США [5]. Для предотвращения тромбоэмболических осложнений добавление антикоагулянтной терапии должно рассматриваться в случаях снижения уровня сывороточного альбумина ниже 20 г/л и особенно при наличии антифосфолипидного синдрома [4]. Исходя из высокой частоты преждевременного атеросклероза, по рекомендации EULAR/ERA-EDTA было предложено снижать уро-

вень холестерина ЛПНП до значения ниже 100 мг/дл [4]. Тем не менее четких доказательств в отношении последней рекомендации нет.

Выводы

Основная стратегия лечения до цели при СКВ направлена на профилактику повреждений, уменьшение заболеваемости и смертности, особенно у пациентов с СКВ и терминальной стадией почечной недостаточности. Улучшение качества жизни пациентов с достижением ремиссии или наименьшего возможного показателя активности заболевания является фундаментальным и базовым направлением менеджмента пациентов с СКВ. При рефрактерном ВН для достижения вышеперечисленных стратегий должна рассматриваться как можно более ранняя оценка эффективности проводимого лечения — через 3–4 месяца после старта терапии во избежание необратимого повреждения почек. Безусловно, для определения резистентности к лечению необходимо более четкое определение рефрактерного ВН, однозначности в котором на сегодняшний день, к сожалению, нет.

Арсенал терапевтических агентов для лечения рефрактерного ВН, безусловно, расширился за последнее десятилетие. Совместные рекомендации EULAR/ERA-EDTA для лечения рефрактерного ВН предлагают переход с ММФ на ЦФ или наоборот — при неэффективности или развитии побочных эффектов, связанных с лечением, или при неэффективности этой стратегии следующим этапом является добавление ритуксимаба.

Ритуксимаб показал обнадеживающие результаты при лечении рефрактерного ВН, особенно при III и IV классах ВН и в меньшей степени — при смешанных классах и мембранозном ВН. Высокая эффективность лечения ритуксимабом рефрактерного ВН установлена во многих этнических группах, что позволяет рекомендовать его как препарат первого ряда в такой клинической ситуации. Напротив, ингибиторы кальциневрина для лечения рефрактерного ВН были протестированы в основном в японской и китайской популяции пациентов. Опубликованные до настоящего времени результаты показали хорошую эффективность такролимуса, особенно в том, что касается лечения ВН IV и V класса. Однако необходимо больше результатов у пациентов других этнических групп.

Поскольку побочные эффекты, связанные с ИАС, редко наблюдаются у пациентов, считается, что этот метод лечения достаточно эффективен у лиц с рефрактерным ВН или у пациентов с противопоказаниями к стандартной терапии. Однако доказательства ограничены одной крупной серией случаев [46, 47], поэтому требуются клинические исследования, сравнивающие эффективность ИАС в сочетании со стандартной терапией ВН с изолированной терапией индукции ремиссии ВН. Трансплантация стволовых клеток в рефрактерных случаях привлекает внимание исследователей в последние два десятилетия. Следует отметить, что ки-

тайские исследования показали эффективность трансплантации мезенхимальных и пуповинных стволовых клеток, с низкими показателями смертности, ассоциированной с процедурой.

Таким образом, менеджмент пациентов с рефрактерным ВН должен основываться прежде всего на ранней диагностике этого состояния и рассмотрении всех возможных на сегодняшний день терапевтических стратегий с выбором, базируясь на индивидуализированном подходе к каждому пациенту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):929–39. doi: 10.1056/NEJMr071297.
2. 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;64(6):797–808. doi:10.1002/acr.21664.
3. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol.* 2007;34(2):332–335.
4. Bertias 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;71(11):1771–1782. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940.
5. Duran-Barragan S, McGwin G Jr, Vil LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus—results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):1093–1096. doi:10.1093/rheumatology/ken208.
6. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010;19(2):213–219. doi:10.1177/0961203309351541.
7. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus.* 2010;19(6):765–770. doi:10.1177/0961203309358599.
8. Bang SY, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:565039. doi:10.1155/2012/565039.
9. Gunnarsson I, Sundelin B, Jnsdttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–1272. doi:10.1002/art.22505.
10. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3586–3592. doi:10.1093/ndt/gfq256.

11. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(5):802–811. doi:10.1177/0961203317749047.
12. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/gn/>.
13. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000018. Published 2014 Aug 6. doi:10.1136/lupus-2014-000018.
14. Ward MM, Sundaramurthy S, Lotstein D, Bush TM, Neuwelt CM, Street RL Jr. Participatory patient-physician communication and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):810–818. doi:10.1002/art.11467.
15. Franc s C, Cosnes A, Duhaud P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):479–484. doi:10.1001/archdermatol.2011.2558.
16. Jones RB, Walsh M, Chaudhry AN, Smith KG, Jayne DR. Randomized trial of enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in multi-system autoimmune disease. *Clin Kidney J*. 2014;7(6):562–568. doi:10.1093/ckj/sfu096.
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121–2131. doi:10.1002/art.10461.
18. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20(14):1484–1493. doi:10.1177/0961203311418269.
19. Rivera F, Mrida E, Illescas ML, et al. Mycophenolate in refractory and relapsing lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2014;40(2):105–112. doi:10.1159/000365256.
20. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103–1112. doi:10.1681/ASN.2008101028.
21. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–1226. doi:10.1002/art.34359.
22. Pinto LF, Velsquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Mrquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1219–1226. doi:10.1177/0961203311409273.
23. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of Rituximab on Serum Levels of Anti-Clq and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Refractory Severe Lupus Nephritis. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(1):197–201. doi:10.1007/s12013-014-0437-z.
24. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):449–456.
25. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):517–522. doi:10.1007/s10067-015-3166-9.
26. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):470–479. doi:10.1093/rheumatology/kex395.
27. Manou-Stathopoulou S, Robson MG. Risk of clinical deterioration in patients with lupus nephritis receiving rituximab. *Lupus*. 2016;25(12):1299–1306. doi:10.1177/0961203316641768.
28. Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, Jayne DRW. Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):633–643. doi:10.1016/j.autrev.2017.04.007.
29. Thornton CC, Ambrose N, Ioannou Y. Ofatumumab: a novel treatment for severe systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):559–560. doi:10.1093/rheumatology/keu475.
30. Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol*. 2017;36(1):3–19. doi:10.1080/08830185.2016.1276903.
31. Marcondes F, Scheinberg M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: An evidence based review of its place in therapy. *Autoimmun Rev*. 2018;17(2):103–107. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.013.
32. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):643–647.
33. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45–54. doi:10.1016/j.jaut.2018.03.003.
34. McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):580–591. doi:10.1038/s41584-018-0065-x.
35. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18–26. doi:10.7326/M14-1030.
36. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):30–36. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206456.
37. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):2001–2010. doi:10.1681/ASN.2007121272.
38. Cort s-Hern ndez J, Torres-Salido MT, Medrano AS, Tarr s MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes--mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3939–3948. doi:10.1093/ndt/gfq322.
39. Fei Y, Wu Q, Zhang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):62–68.
40. Lee T, Oh KH, Joo KW, et al. Tacrolimus is an alternative therapeutic option for the treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(8):974–980. doi:10.1177/0961203310366573.
41. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus*. 2010;19(2):162–169. doi:10.1177/0961203309350320.

42. Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, In s L. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(8):1358–1362. doi:10.1177/0961203318758508.
43. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219–231. doi:10.1016/j.kint.2018.08.025.
44. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(21):1373–1379. doi:10.1056/NEJM199205213262101.
45. Zillner S, Pablik E, Druml W, Derfler K, Rees A, Biesenbach P. Fibrinogen reduction and bleeding complications in plasma exchange, immunoadsorption and a combination of the two. *Blood Purif*. 2014;38(2):160–166. doi:10.1159/000367682.
46. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1015–1021. doi:10.1136/ard.2004.029660.
47. Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, Derfler K, Biesenbach P. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):618–626. doi:10.1093/ndt/gfr239.
48. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):38–49. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.010.
49. Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(3):168–176. doi:10.1191/0961203304lu5250a.
50. Alchi B, Jayne D, Labopin M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Lupus*. 2013;22(3):245–253. doi:10.1177/0961203312470729.
51. Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2006;295(5):527–535. doi:10.1001/jama.295.5.527.
52. Burt RK, Han X, Gozdzia P, et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(6):692–700. doi:10.1038/s41409-018-0173-x.
53. Mosanya CH, Isaacs JD. Tolerising cellular therapies: what is their promise for autoimmune disease?. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):297–310. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214024.
54. Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1611–1619. doi:10.1007/s10067-014-2754-4.
55. Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2467–2475. doi:10.1002/art.27548.
56. Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R79. Published 2014 Mar 25. doi:10.1186/ar4520.
57. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1436–1439. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211073.
58. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):417–418. doi:10.1136/ard.2005.044248.
59. Nishi E, Kameda H, Ogawa H, et al. Efficacy of weekly mizoribine pulse therapy in refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(1):97–103. doi:10.1007/s10165-012-0645-6.
60. Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:589359. doi:10.1155/2012/589359.
61. Benenson E, Fries JW, Heilig B, Pollok M, Rubbert A. High-dose azathioprine pulse therapy as a new treatment option in patients with active Wegener's granulomatosis and lupus nephritis refractory or intolerant to cyclophosphamide. *Clin Rheumatol*. 2005;24(3):251–257. doi:10.1007/s10067-004-1002-8.
62. Lehman TJ, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):321–323. doi:10.1136/ard.2003.008342.
63. Raturi R, Patel AA, Carter JD. Two cases demonstrating thalidomide's efficacy in refractory lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(3):725–728. doi:10.1007/s10067-016-3511-7.
64. Alexander T, Sarfert R, Klotzsch J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1474–1478. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206016.
65. Alexander T, Cheng Q, Klotzsch J, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol*. 2018;48(9):1573–1579. doi:10.1002/eji.201847492.
66. Sjwall C, Hjorth M, Eriksson P. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus using proteasome inhibitor bortezomib followed by belimumab: description of two cases. *Lupus*. 2017;26(12):1333–1338. doi:10.1177/0961203317691371.
67. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2012;21(8):830–835. doi:10.1177/0961203312437270.

Получено/Received 08.01.2020

Рецензировано/Revised 20.01.2020

Принято в печать/Accepted 27.01.2020

Information about authors

I.Yu. Golovach, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; phone +380506542188; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Головач І.Ю.¹, Єгудіна Є.Д.²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна

Менеджмент рефрактерного вовчакового нефриту: складнощі й можливості

Резюме. Розвиток рефрактерного вовчакового нефриту (ВН) вказує на неадекватну відповідь на терапію, що проявляється збереженням активності захворювання або погіршенням, незважаючи на лікування, що проводиться. Однак дефініція ВН неоднозначна з огляду на відсутність чітких параметрів відповіді: дослідження протеїнурії і функції нирок не дають чіткої відмінності між активністю і необоротним пошкодженням. Розуміння причин рефрактерного захворювання і розробка стратегій лікування дуже важливі, тому що у таких пацієнтів прогнози вкрай несприятливі, у вигляді розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. У цьому огляді розглянута сучасна концепція рефрактерного ВН й узагальнені підходи до лікування, що використовувалися в обсерваційних когортних дослідженнях і серії випадків. Ми підкреслюємо важливість оптимізації прихильності пацієнтів до лікування і дотримання ними імуносупресивних

і додаткових терапевтичних стратегій, а також необхідність уникнути діагностичної затримки. Варіанти лікування включають підвищення дози глюкокортикоїдів, переключення між циклофосфамідом і мофетилом мікофенолатом або додавання ритуксимабу, який потенційно може поєднуватися з бєлімумабом. Менше доказів підтверджує ефективність екстракорпоральних методів лікування (плазмаферез або імуноадсорбція), інгібіторів кальциневрину (циклоспорин А чи такролімус), внутрішньовенного імуноглобуліну і трансплантації стовбурових клітин у лікуванні рефрактерного ВН. Покращення в розумінні того, що таке рефрактерний ВН, можуть бути інтегровані в шляхи лікування та поліпшити результати ВН.

Ключові слова: вовчаковий нефрит; рефрактерність; ритуксимаб; імуноадсорбція; трансплантація стовбурових клітин; лікування

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

²Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Management of refractory lupus nephritis: challenges and opportunities

Abstract. The development of refractory lupus nephritis (LN) indicates an inadequate response to the therapy, which implies the preservation or worsening of the disease activity, despite the therapy. However, the definition of LN is ambiguous, given the lack of clear response parameters: the study of proteinuria and renal function does not give a clear difference between activity and irreversible damage. Understanding the causes of refractory disease and developing treatment strategies are very important since in such patients the prognosis is extremely unfavourable in the form of the development of the end-stage renal disease. This review explores the current concept of refractory LN and summarizes the treatment approaches used in observational cohort studies and case series. We emphasize the importance of optimizing patient adherence to im-

munosuppressive and supportive therapeutic strategies, as well as avoiding diagnosis delay. Treatment options include a higher dose of glucocorticoid, switching between cyclophosphamide and mycophenolate mofetil, or adding rituximab, which could potentially be combined with belimumab. Less evidence confirms the effectiveness of extracorporeal treatment (plasma exchange or immunoadsorption), calcineurin inhibitors (cyclosporin A or tacrolimus), intravenous immunoglobulin and stem cell transplantation in the treatment of LN. Improvements in understanding what refractory LN is can be integrated into treatment pathways and improve outcomes of LN.

Keywords: lupus nephritis; refractory; rituximab; immunoadsorption; stem cell transplantation; treatment