

Стратегия лечения волчаночного нефрита: обзор современных рекомендаций

Л.В. Химион, д.м.н., доцент,
кафедра семейной медицины, Институт семейной медицины Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Согласно современным международным статистическим данным, поражение почек развивается у примерно 50% больных системной красной волчанкой (СКВ), что увеличивает риск развития почечной недостаточности, сердечно-сосудистой патологии и смерти. Уже на момент постановки диагноза около 35% взрослых, страдающих СКВ, имеют те или иные клинические признаки нефрита; у 50-60% пациентов люпус-нефрит (волчаночный нефрит) развивается в течение первых 10 лет болезни. Он значительно чаще встречается у афро- и латиноамериканцев, чем у лиц белой расы; чаще выявляется у пациентов мужского пола.

Благодаря своевременной диагностике и применению современных средств патогенетической медикаментозной терапии общая выживаемость пациентов с СКВ на сегодня составляет 95% в течение 5 лет и 92% — в течение 10 лет после постановки диагноза. В то же время в случае развития волчаночного нефрита (ВН) показатель 10-летней выживаемости снижается до 88% и ниже. Люпус-нефрит продолжает оставаться одним из самых тяжелых поражений внутренних органов у больных СКВ, прогрессирующим до терминальной стадии хронической болезни почек. Частота развития последней, к сожалению, не снижается и на современном этапе, несмотря на применение ряда новых лекарственных препаратов, в том числе биологической терапии.

В 2012 году благодаря проведенному масштабному анализу имеющихся результатов современных клинических исследований, а также обсуждению проблемы ведения пациентов с ВН одновременно экспертами ревматологами и нефрологами были опубликованы рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) и совместные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR), Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA). Эти ведущие организации, занимающиеся проблемами ведения пациентов с ревматическими болезнями, опубликовали предыдущие рекомендации, касающиеся больных СКВ, в 1999 году (ACR) и 2008 году (EULAR). Так как эти документы не были сосредоточены конкретно на лечении ВН, а рассматривали проблему лечения пациентов с СКВ в целом, *то рекомендации 2012 года можно рассматривать как первые официально одобренные международными экспертными группами клинические*

рекомендации, посвященные вопросам ведения больных с ВН. Обзору основных положений этих рекомендаций и посвящена данная статья.

Диагностика волчаночного нефрита

Критерии ACR: клинические и лабораторные проявления в виде протеинурии $> 0,5$ г в сутки (или более 3 «+» при определении тест-полоской) и/или наличие клеточных скоплений, включая скопления эритроцитов и цилиндров (гемоглобиновых, зернистых, тубулярных или смешанных). Согласно рекомендациям ACR, можно заменить определение уровня суточной протеинурии определением соотношения содержания протеина/креатинина в моче (диагностическая граница этого показателя $> 0,5$) + наличие «активного мочевого осадка» (> 5 эритроцитов в поле зрения, > 5 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи при исключении инфекции). Дополнительным критерием являются результаты гистологического исследования биоптата почки с подтверждением наличия характерного для ВН иммунокомплексного поражения почек. Проведение биопсии почки рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний).

Как указывается в рекомендациях EULAR, результаты гистологического исследования биоптата почки являются единственным надежным методом диагностики ВН, абсолютно необходимым для инициации терапии, так как для большинства случаев не существует таких клинических, лабораторных или серологических исследований, которые могут с достаточной точностью прогнозировать/заменить результаты почечной биопсии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Согласно мнению экспертов EULAR, биопсия почки показана всем пациентам с протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки, особенно в сочетании с гломерулярной гематурией и/или наличием клеточных скоплений (цилиндров) (уровень доказательности 2, сила рекомендации C).

Рекомендации экспертной группы ACR относительно показаний для проведения биопсии почки у больных СКВ приведены в **таблице 1**.

Интерпретация результатов биопсии почки

Согласно рекомендациям и ACR, и EULAR, результаты гистологического исследования почки при ВН

Таблица 1. Показания к проведению биопсии почки у пациентов с системной красной волчанкой (ACR)

Критерий	Уровень доказательности
Рост уровня креатинина сыворотки крови при отсутствии других причин (сепсис, гиповолемия, фармакотерапия)	C
Подтвержденный уровень протеинурии $\geq 1,0$ г/сутки	C
Комбинация следующих признаков (подтвержденных минимум 2 раза в течение короткого промежутка времени при исключении других причин):	C
А. протеинурия ($\geq 0,5$ г/сутки) + гематурия (≥ 5 эритроцитов в поле зрения)	
Б. протеинурия ($\geq 0,5$ г/сутки) + клеточные скопления	

необходимо оценивать в соответствии с *критериями Международного Общества нефрологов/Общества патологии почек (ISN/RPS, 2003)*:

I класс. Минимальный мезангиальный ВН.

II класс. Мезангиально-пролиферативный ВН.

III класс. Очаговый ВН (пролиферативные изменения $< 50\%$ клубочков):

III (A): активное повреждение;

III (A/X): активное и хроническое повреждение;

III (X): хроническое повреждение.

IV класс. Диффузный ВН ($\geq 50\%$ клубочков). Диффузный сегментарный (IV-C) или глобальный (IV-Г) ВН:

IV (A): активное повреждение;

IV (A/X): активное и хроническое повреждение;

IV (X): хроническое повреждение.

V класс. Мембранозный ВН (может комбинироваться с классом III или IV, в таком случае диагностируются оба вида одновременно).

VI класс. Склерозирующий ВН ($\geq 90\%$ клубочков глобально склерозированы без остаточной активности).

По результатам биопсии почки можно, таким образом, установить остроту и активность почечного повреждения, вовлеченность сосудов и тубулярного аппарата почки; можно также выявить и альтернативные причины почечной недостаточности (например, лекарственный тубулярный некроз).

Подходы к терапии пациентов с волчаночным нефритом в зависимости от гистологического класса заболевания

Согласно рекомендациям ACR (уровень доказательности C: мнение экспертов), при ВН класса I (минимальное отложение иммунных депозитов в мезангии, обнаруживаемое при иммунофлуоресценции и нормальной картине световой микроскопии) и ВН класса II (иммунные депозиты в мезангии при иммунофлуоресценции, клеточная инфильтрация мезангии или экспансия матрикса при световой микроскопии) в целом не требуется применение иммуносупрессивной терапии.

Пациенты с ВН III класса (субэндотелиальные иммунные депозиты и пролиферативные изменения в $< 50\%$ клубочков) и ВН IV класса (субэндотелиальные иммунные депозиты и пролиферативные изменения в $\geq 50\%$ клубочков) нуждаются в агрессивной терапии с применением глюкокортикоидов и препаратов иммуносупрессивного действия.

Пациенты с ВН класса V (субэпителиальные иммунные депозиты и утолщение мембраны капилляров клу-

бочков) в случае комбинации с ВН классов III или IV должны получать терапию согласно рекомендациям для классов III/IV; в то же время подходы к лечению пациентов с «чистым» V классом ВН («чистый мембранозный ВН») могут несколько отличаться от лечения смешанного ВН.

Пациенты с ВН класса VI ($\geq 90\%$ склерозированных клубочков) больше нуждаются в подготовке к почечно-заместительной терапии, чем в применении иммуносупрессантов.

В рекомендациях экспертов EULAR при инициации иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВН даны указания учитывать подклассы ВН и назначать иммуносупрессию при ВН III/IV классов, подклассов (A) и (A/X). В то же время в рекомендациях ACR обоснованно указывается, что результаты проведенных клинических исследований базируются на данных пациентов, включенных в исследования без учета гистологических характеристик ВН, поэтому четких практических рекомендаций на сегодняшний день дать невозможно. Однако чем более выражен хронический компонент ВН, тем меньше вероятность, что пациент ответит адекватно на иммуносупрессивную терапию.

Лечение взрослых пациентов с волчаночным нефритом классов III/IV

В рекомендациях EULAR членами экспертной группы подчеркивается, что *целью лечения* пациентов с ВН должно быть достижение полного ответа на терапию со стороны почек (соотношение протеин/креатинин в моче < 50 мг/ммоль при нормальной/почти нормальной функции почек; изменение скорости клубочковой фильтрации, не превышающее 10% от исходной, если она уже была уменьшена). *Дополнительными целями* терапии также являются: длительное сохранение функции почек; профилактика обострений и развития побочных эффектов медикаментозной терапии; улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Неполный ответ со стороны почек (уменьшение уровня протеинурии $\geq 50\%$ — до субнефротического уровня + нормальная/почти нормальная функция почек) должен быть достигнут в течение первых 6 месяцев после инициации терапии (предпочтительно), но не позднее 12 месяцев от начала лечения.

Терапия ВН подразделяется на два этапа:

1) индукция ремиссии;

2) поддерживающее лечение.

В качестве основных препаратов для индукции ремиссии при ВН эксперты как EULAR, так и ACR рассма-

тривают микофенолата мофетил (ММФ) (в рекомендациях EULAR – микофеноловую кислоту) и циклофосфан (ЦФ) совместно с применением глюкокортикоидов (ГК) в пульс-режиме. Эксперты ACR подчеркивают также необходимость преимущественного назначения ММФ пациентам афро- и латиноамериканского происхождения, а также равноценную терапевтическую активность ММФ (в дозе 3 г/сутки) и ЦФ для индукции ремиссии ВН у пациентов белой расы.

Индукция ремиссии предполагает следующие схемы терапии:

ММФ 2-3 г/сутки перорально в течение 6 мес. + первоначальная пульс-терапия ГК внутривенно (в/в) в дозе 500-1000 мг в течение 3 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием преднизолона в суточной дозе 0,5-1 мг/кг с постепенным ее снижением после нескольких недель лечения до минимальной эффективной дозы (1 мг/кг/сутки в случае ВН с «полулуниями» – разрастаниями эпителиальных клеток, которые полумесяцем располагаются вокруг клубочка)

ИЛИ

ЦФ + пульс-терапия ГК в/в в течение 3 дней (500-1000 мг) в начале терапии с переходом на пероральный прием преднизолона в суточной дозе 0,5-1 мг/кг с постепенным ее снижением после нескольких недель лечения до минимальной эффективной дозы (1 мг/кг/сутки в случае ВН с «полулуниями»).

ЦФ для индукции ремиссии может применяться в двух режимах:

- *низкодозовом* (так называемый режим «Евролупус»): 500 мг в/в 1 раз в 2 недели – 6 введений с последующим переходом на поддерживающую терапию азатиоприном (АЗА) или ММФ (уровень доказательности В);
- *высокодозовом*: 500-1000 мг/м² поверхности тела 1 раз в месяц – 6 введений с последующим переходом на поддерживающую терапию АЗА или ММФ (уровень доказательности А).

При назначении ЦФ, особенно в высоких дозах, необходимо принимать во внимание доказанное обратимое негативное влияние такой терапии на фертильность как у женщин, так и у мужчин (уровень доказательности А): пациентам, желающим сохранить репродуктивную функцию, предпочтительнее назначать ММФ, однако при этом также необходимо помнить, что он обладает тератогенным эффектом и надежный метод контрацепции абсолютно необходим в течение всего времени применения препарата.

Необходимо отметить, что в связи с большей эффективностью ММФ у пациентов азиатского/афроамериканского происхождения этим больным можно применять ММФ для индукции ремиссии в дозе 2 г/сутки (рекомендации ACR), лицам белой расы – в дозе 3 г/сутки (EULAR, ACR). Эксперты ACR указывают на недостаточность имеющихся клинических данных для уточнения режима применения ГК при лечении ЦФ в/в – имеются данные как «за», так и «против» ежемесячного совместного применения ЦФ и ГК в пульс-режиме или только ЦФ в/в; также недостаточно данных для выработки доказательных рекомендаций по режиму снижения дозы ГК при дальнейшем ведении пациентов с ВН.

В рекомендациях EULAR уточнены *показания для применения ЦФ в высокодозовом режиме* (750-1000 мг/м² поверхности тела в/в ежемесячно в течение 6 месяцев или 2-2,5 мг/кг/сутки перорально в течение 3 месяцев):

- наличие неблагоприятных прогностических факторов – таких как острое нарушение функции почек;
- наличие ВН с «полулуниями» и/или фибриноидным некрозом.

Также уточняется *режим дозирования ГК*: при инициации терапии в течение 3 последовательных дней 500-750 мг метилпреднизолона в/в с последующим переходом на пероральный прием метилпреднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сутки в течение 4 недель (и дальнейшим постепенным, за 4-6 месяцев, снижением дозы до суточной ≤ 10 мг).

Экспертами ACR при лечении пациентов с нефритом классов IV или IV/V с «полулуниями» рекомендуется применение ММФ или ЦФ для индукции ремиссии (уровень доказательности С) вместе с инициальной пульс-терапией ГК с последующим переходом на более высокие дозы пероральных ГК – 1 мг/кг/сутки в связи с худшим прогнозом у таких больных и меньшей эффективностью лекарственной терапии в целом у пациентов с любым ВН при наличии «полулуний» в биоптате.

Экспертной группой EULAR при ВН «чистого» гистологического класса V с нефротическим уровнем протеинурии рекомендуется применение ММФ в дозе 3 г/сутки (ACR: 2-3 г/сутки) (уровень доказательности А) вместе с ГК в дозе 0,5 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев; при неэффективности такой терапии можно применить ЦФ, ритуксимаб или ингибиторы кальциневрина.

Поддерживающая терапия назначается после 6 месяцев лечения по схеме индукции ремиссии, если достигнуто улучшение состояния пациентов с ВН. По рекомендациям ACR: ММФ в дозе 1-2 г/сутки перорально или АЗА в дозе 2 мг/кг/сутки +/- низкие дозы ГК ежедневно. Согласно рекомендациям EULAR: начальная доза ММФ должна составлять 2 г/сутки; длительность поддерживающей терапии ММФ или АЗА в комбинации с низкими дозами ГК (5-7,5 мг/сутки преднизолона) – не менее 3 лет, с постепенной отменой лекарственной терапии (сначала ГК) при стабильной ремиссии после 3 лет лечения; в случае планирования беременности рекомендуется перейти с ММФ на прием АЗА минимум за 3 месяца до отмены контрацепции.

Если за 6 месяцев применения терапии для индукции ремиссии достаточный ответ не получен или есть необходимость отменить терапию в связи с побочными явлениями, рекомендуется переход на другой режим индукции ремиссии (с ММФ на ЦФ и наоборот) еще на 6 месяцев или применение ритуксимаба (в рекомендациях ACR: ритуксимаб или ингибитор кальциневрина) также вместе с ГК и последующим переходом на поддерживающую терапию после достижения улучшения.

В дальнейшем, после достижения длительной стабильной ремиссии, согласно рекомендациям ACR:

- пациентам без признаков активности СКВ с перенесенным в анамнезе ВН лечение не требуется;
- пациентам с незначительной активностью СКВ и перенесенным в анамнезе ВН назначается гидроксихлорохин в дозе 200-400 мг/сутки;

– пациентам с клинически активным ВН назначают ГК (предпочтение отдается нефторированным производным) в дозе, достаточной для подавления активности процесса, или ГК вместе с АЗА (не более 2 мг/кг/сутки).

Дополнительная терапия

Рабочие группы ACR, EULAR рекомендуют:

– назначение гидроксихлорохина всем пациентам с ВН (уровень доказательности С) на основании результатов некоторых исследований, продемонстрировавших уменьшение количества обострений, менее выраженное повреждение почек, а также снижение сердечно-сосудистого риска и риска тромбообразования у больных СКВ, которые принимали гидроксихлорохин;

– всем пациентам с протеинурией $\geq 0,5$ г в сутки и/или с артериальной гипертензией рекомендуется назначение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или препарата из группы антагонистов рецепторов к ангиотензиногену (АРА) для уменьшения выраженности протеинурии (примерно на 30%) и замедления прогрессирования почечной недостаточности (при этом необходимо помнить, что обе эти группы препаратов противопоказаны при беременности); совместное применение ИАПФ и АРА показало противоречивые результаты; применение ИАПФ или АРА является более эффективным для замедления прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с влиянием блокаторов кальциевых каналов и диуретиков;

– контролировать состояние липидного обмена и назначать липидснижающие препараты (статины) всем пациентам с уровнем липопротеидов низкой плотности более 2,58 ммоль/л (100 мг/дл) в сыворотке крови (уровень доказательности С), т. к. хроническая болезнь почек и СКВ являются факторами риска ускоренного атерогенеза;

– рассмотреть необходимость назначения ацетилсалициловой кислоты пациентам с повышенным содержанием антифосфолипидных антител; применение витамина D, кальция, иммунизацию (убитыми вакцинами) для уменьшения коморбидности; назначение антикоагулянтов при уровне альбумина сыворотки крови ≤ 20 г/л, особенно при наличии антител к фосфолипидам;

– необходимо рекомендовать всем перенесшим ВН пациенткам, способным к деторождению, консультирование по вопросам планирования беременности и контрацепции.

Поддерживающая терапия ВН у пациентов, ответивших на терапию индукции ремиссии

Рабочие группы и ACR, и EULAR рекомендуют применение АЗА (2 мг/кг/сутки) или ММФ (2 г/сутки) для поддерживающей терапии ВН (уровень доказательности А); при этом, однако, в рекомендациях ACR однозначно указывается на одинаковую эффективность применения АЗА и ММФ в режиме поддерживающей терапии, в то время как экспертами EULAR рекомендуется применение ММФ для поддержания ремиссии у пациентов, применявших ММФ с хорошим результатом для индукционной терапии.

Также в рекомендациях EULAR указывается на:

– возможность применения ингибиторов кальциневрина у некоторых пациентов с сохраненной функцией почек;

– возможность применения в некоторых случаях ЦФ в/в в пульс-режиме каждые 3 месяца в составе курса поддерживающей терапии.

Длительность поддерживающего лечения остается дискуссионным вопросом, требующим индивидуальной оценки ситуации у каждого пациента, в связи с отсутствием достоверных данных при длительности терапии свыше 3 лет. Общей рекомендацией является постепенная отмена терапии (начиная с ГК) при достижении длительной стойкой ремиссии.

Поддерживающая терапия у пациентов, не ответивших адекватно на курс индукционной терапии

Если пациент не ответил адекватно (по оценке лечащего врача) на 6-месячный курс индукционной терапии, руководство ACR рекомендует смену иммуносупрессивного препарата (переход с ММФ на ЦФ или наоборот) с в/в введением ГК в течение 3 дней в пульс-режиме или применение ритуксимаба (уровень доказательности С).

При возникновении ухудшения течения ВН на фоне индукционной терапии эксперты ACR рекомендуют лечащему врачу рассмотреть возможность применения курса альтернативной терапии.

В рекомендациях ACR также указывается на отсутствие достаточных данных для рекомендаций по поводу применения ингибиторов кальциневрина (циклоспорина, такролимуса) у пациентов с ВН; отсутствуют результаты относительно применения белимумаба у больных СКВ с ВН.

В рекомендациях EULAR указывается, что полный ответ на терапию ВН со стороны почек может быть достигнут в течение 2 лет, при этом 30–40% достигают этого состояния в течение первых 6 месяцев лечения. Если в течение 6–12 месяцев лечения не достигнут хотя бы частичный ответ со стороны почек или полный ответ – через 2 года терапии, рекомендуется переход на альтернативный курс терапии, в том числе с использованием ингибиторов кальциневрина, ритуксимаба, плазмафереза, в/в введения иммуноглобулина, иммуносорбции.

Ведение пациентов с конечной стадией болезни почек

Экспертной группой EULAR указывается, что, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, у 10–30% пациентов с ВН в течение 15 лет формируется конечная стадия хронической болезни почек. У большинства таких пациентов на стадии диализа отмечается общее уменьшение активности СКВ, хотя возможны и обострения заболевания. Кроме того, у пациентов на перитонеальном диализе, которые все еще получают иммуносупрессивную терапию, увеличен риск инфекционных осложнений; повышен также риск тромботических событий у пациентов с наличием антифосфолипидных антител.

Таблица 2. Мониторинг состояния пациентов с волчаночным нефритом в соответствии с рекомендациями ACR (интервалы между исследованиями в месяцах)

	Измерение артериального давления	Анализ мочи	Определение соотношения протеин/креатинин в моче	Определение содержания креатинина в сыворотке крови	Определение уровней компонентов комплемента C3, C4	Определение наличия антител к ДНК
Активный нефрит	1	1	1	1	2	3
Активный нефрит в анамнезе	3	3	3	3	3	6
Беременная с активным волчаночным нефритом	1	1	1	1	1	1
Беременная с нефритом в анамнезе	1	1	3	3	3	3
Пациент без вовлечения почек	3	6	6	6	6	6

Согласно современным данным, пациенты с ВН являются перспективными кандидатами для трансплантации почки, проведение которой рекомендуется при отсутствии клинической (в идеале – и серологической) активности СКВ, лучше – от живого донора; пациенты со средними/высокими титрами антифосфолипидных антител имеют повышенный риск тромбозов, поэтому требуется периоперационное применение антикоагулянтов; развитие ВН после трансплантации трудно поддается лечению, хотя и очень редко является причиной отторжения трансплантата.

Волчаночный нефрит и беременность

Согласно рекомендациям EULAR, беременность может планироваться при неактивной СКВ и соотношении протеин/креатинин в моче < 50 мг/моль в течение предшествующих 6 месяцев и показателе клубочковой фильтрации > 50 мл/мин.

ММФ, ЦФ должны быть отменены минимум за 3 месяца, биологическая терапия – за 4 месяца до планируемой беременности.

Рекомендуется ведение беременности у пациентки с ВН мультидисциплинарной командой с проведением оценки состояния каждые 4 недели (уровень доказательности 4, сила рекомендации С).

Стабильные пациентки продолжают получать во время беременности разрешенные для беременных препараты (гидроксихлорохин (уровень доказательности В), АЗА (уровень доказательности С), преднизолон (уровень доказательности С). Артериальное давление (АД) контролируется без применения ИАПФ (тератогенный эффект), с заменой их на лабеталол или нифедипин как только наступит беременность. Ацетилсалициловая кислота назначается для профилактики преэклампсии (уровень доказательности 4, сила рекомендации С); пациенткам с АФС назначаются препараты низкомолекулярного гепарина +/- ацетилсалициловая кислота для профилактики неблагоприятных исходов беременности. Варфарин отменяют, как только наступит беременность. Пациентки с нефротическим уровнем протеинурии также часто нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии.

Пациентки с перенесенным в анамнезе ВН без признаков активности не требуют лечения во время бере-

менности. Пациенткам с минимальной активностью показано применение гидроксихлорохина.

Во время беременности необходимо контролировать уровни компонентов комплемента (С3, С4), помня о том, что в норме во время беременности они повышаются; мониторинг обострения ВН у беременных осложняется трудностями дифференциальной диагностики с преэклампсией.

После родов пациентки нуждаются в тщательном наблюдении для предупреждения развития почечной недостаточности/обострения, в том числе с применением, кроме прочей терапии, иммуноглобулина в/в, плазмафереза, ингибиторов кальциневрина.

Мониторинг состояния пациентов с волчаночным нефритом

В таблице 2 указаны основные мероприятия при мониторинге активности ВН в разных клинических ситуациях (уровень доказательности С), приведенные цифры – интервалы между исследованиями в месяцах.

В рекомендациях EULAR указывается, что прогностическим значением в отношении ВН обладает определение уровня креатинина сыворотки/скорости клубочковой фильтрации и уровня протеинурии, а также АД (уровень доказательности А), количество гемоглобина, уровень антифосфолипидных антител и липидов сыворотки (уровень доказательности В).

Согласно мнению экспертов EULAR, требуется проведение определения уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации, микроскопии осадка мочи для определения активности ВН и контроля веса тела, уровня АД для оценки активности и эффективности проводимой терапии (сила рекомендации С). Мониторинг показателей рекомендуется проводить регулярно каждые 2-4 недели в первые 2-4 месяца после установления диагноза или начала обострения, в последующем – пожизненно каждые 3-6 месяцев (сила рекомендации С).

Литература

1. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis / B.H. Hahn, M.A. McMahon, A. Wilkinson [et al.] // Arthritis care & Research. – 2012. – Vol. 64. – N.6. – P. 797-808.
2. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis / G.K. Bertias, M. Tektonidou, Z. Amoura [et al.] // Ann Rheum Dis. Published online July 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940.