

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Системная красная волчанка: волчаночный гломерулонефрит



доцент кафедры терапии ФИПО
им. проф. А.И. Дядыка,
доц., к.м.н. **Яровая Н.Ф.**



ассистент кафедры терапии ФИПО им.
проф. А.И. Дядыка
Калуга А.А.

Республиканская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы терапии: ревматология, нефрология памяти проф. А. И. Дядыка»
Донецк, 17 февраля 2023 г.

Определение заболевания

- Системная красная волчанка (СКВ) – мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвергнутых апоптозу и некрозу.
- Поражение почек при СКВ остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных висцеритов.

Волчаночный нефрит (ВН)

- Вовлечение в патологический процесс почек предопределяет в дальнейшем прогноз этих больных в отношении заболевания, а осложнения, связанные с люпус-нефритом, являются основной причиной летальности у данной категории больных.
- Волчаночный нефрит – это парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом. Основу заболевания составляют поликлональная гиперактивность В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным.

Диагноз волчаночного нефрита

- Проведение биопсии почки рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний).
- 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.

Морфологическая классификация ВН включает шесть классов изменений (1):

- **I класс.** Минимальный мезангиальный ВН. Световая микроскопия (СМ): нормальные клубочки. Иммунофлюоресценция (ИФ): мезангиальные иммунные комплексы.
- **II класс.** Мезангиальный пролиферативный ВН. СМ: мезангиальная гиперклеточность и/или расширение мезангиального матрикса. ИФ: мезангиальные иммунные комплексы (ИК).
- **III класс.** Очаговый ВН. СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением <50% клубочков. ИФ: субэндотелиальные ± мезангиальные ИК. Выделяют активный (А) - пролиферативный, хронический (С) - склерозирующий, и сочетание активного и хронического (А+С) очагового ВН.

Морфологическая классификация ВН включает шесть классов изменений (2):

- **IV класс.** Диффузный ВН. СМ: сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный ГН с поражением $\geq 50\%$ клубочков. ИФ: субэндотелиальные \pm мезангиальные ИК. Выделяют А, С или А+С диффузный ВН
- ➤ **V класс.** Мембранозный ВН. СМ: утолщение стенки гломерулярных капилляров. ИФ: множество субэпителиальных иммунных комплексов, $>50\%$ гломерулярных капилляров. Мембранозные изменения могут быть изолированными или сочетаться с пролиферативными. Их сочетание обозначают как класс V+ III или класс V+ IV.
- ➤ **VI класс.** Склерозирующий ВН. СМ: склерозирование $>90\%$ клубочков

Клинические проявления поражения почек

- Клинические проявления поражения почек в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями, причем не только с ВН, но и с другими вариантами повреждения, но ни один клинический, серологический или иной лабораторный признак не позволяет предсказать результаты гистологического исследования.
- Последние исследования позволили идентифицировать новые биомаркеры ВН, однако их широкое клиническое применение пока не осуществимо.

Индукционная терапия

- Применение цитостатиков при ВН для индукционной и поддерживающей терапии признается в настоящее время обязательным. ЦФ обычно применяется в двух рекомендованных режимах: ежемесячные внутривенные (в/в) пульс-терапии в дозе 0,5-1,0 г/м² в течение 6 мес; и режим введения в/в по 500 мг каждые 2 нед, всего 6 инфузий.
- Пациенты получали азатиоприн (АЗА) в качестве поддерживающей терапии. В настоящее время при обострении люпус-нефрита проводится интенсивная иммуносупрессивная терапия (индукционная), за которой следует длительный период менее интенсивной поддерживающей терапии. Эффективность иммуносупрессивной терапии должна постоянно соотноситься с ее токсичностью.
- Во избежание назначения ненужной иммуносупрессивной терапии, важно определить цель и задачи лечения. Обычные методы терапии ВН связаны с существенной токсичностью.

Поддерживающая терапия

- Целью поддерживающей терапии является продолжение иммуносупрессивной терапии до достижения полного почечного ответа, нормализации функции почек и предупреждения дальнейших обострений при минимальном токсическом воздействии иммунодепрессантов.
- Сроки поддерживающей терапии определяются эмпирически, однако даже при полной ремиссии заболевания требуется длительное поддерживающее лечение, нередко в течение нескольких лет (а в большинстве случаев пожизненно).
- Поддерживающая терапия назначается после 6 мес лечения по схеме индукции ремиссии, если достигнуто улучшение состояния пациентов с ВН.

Антималарийные препараты

- Всем пациентам с СКВ и ВН для предотвращения необратимых органических повреждений и улучшения выживаемости назначать антималярийные препараты (гидроксихлорохин) в максимальной дозе 5мг/кг массы тела при отсутствии противопоказаний.
- При назначении гидроксихлорохина следует проводить офтальмологическое исследование до назначения препарата, через 5 лет и далее ежегодно.

Глюкокортикостероиды

- **Глюкокортикостероиды.** В качестве монотерапии в настоящее время практически не используются. Эффективно дополняют цитостатическую терапию, обеспечивая более длительное сохранение почечных функций и лучшие показатели выживаемости.
- Обычно назначаются в низких дозировках и альтернирующих режимах приема.
- На начальных этапах лечения возможно проведение активной пульс-терапии высокими дозами.

Цитостатические препараты.

- **Цитостатические препараты.** Являются обязательным элементом индукционного и поддерживающего лечения. При агрессивном течении заболевания предпочтительна пульс-терапия сверхвысокими дозами алкилирующих производных диамидофосфата, которые ингибируют активность В-лимфоцитов.
- В последующем больных переводят на поддерживающие дозировки имидазольных цитостатиков или селективных производных микофеноловой кислоты.

Биологические препараты

- Несколько биологических препаратов были изучены в терапии ВН. В-клетки играют ключевую роль в патогенезе ВН, используя различные механизмы, включая синтез аутоантител, презентацию антигена, цитокинов и взаимодействие с Т-клетками. Таким образом, выбор В-клетки как мишени лечебной тактики является обоснованной терапевтической стратегией.
- Сегодня достигнут существенный прогресс в расшифровке механизмов поликлональной В-клеточной активации, являющейся фундаментальным иммунопатологическим нарушением при СКВ: преобладание незрелых В-клеток, увеличение количества CD27+/IgD- В-клеток памяти (и CD27-/IgD- В-клеток памяти (ассоциируется с ВН), функциональные дефекты регуляторных CD19+/CD24+ high/CD38high, синтезирующих «антивоспалительный» цитокин интерлейкин-10 и др.

Биологические препараты

- Среди препаратов, блокирующих пролиферацию В-клеток, наиболее изученным, безусловно, является ритуксимаб – рекомбинантные химерные (мышь/человек) моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов – CD20.
- Предполагаемый механизм действия ритуксимаба, направленный на подавление активности В-клеток, может реализовываться за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементозависимой цитотоксичности, ингибции клеточной пролиферации и индукции апоптоза В-лимфоцитов.
- Молекулярные взаимодействия связывания CD20 могут приводить к перестройке мембранных липидов, активации ферментов и регуляции синтеза интерлейкина-10.

Альтернативные методы ведения

- Альтернативными методами ведения больных с терапевтически резистентными вариантами волчаночного гломерулонефрита являются применение ингибиторов кальциневрина, синтетических моноклональных антител к CD20 и CD22-антигенам мембран В-лимфоцитов, антицитокиновых препаратов, молекулярных блокаторов иммунной реакции.
- Апробируются и внедряются технологии тотального облучения лимфоидной ткани, костного мозга с последующей трансплантацией стволовых клеток.

Волчаночный нефрит I/II классов

- При назначении иммуносупрессивной терапии пациентам с I/II классами ВН следует руководствоваться экстраренальными проявлениями заболевания, за исключением пациентов с нефротическим синдромом вследствие волчаночной подоцитопатии, ведение которых осуществляется в соответствии с рекомендациями для болезни минимальных изменений.
- Больным с неактивным процессом (I класс люпус-нефрита) рекомендован периодический скрининг состояния почек и назначение препаратов для коррекции других клинических проявлений СКВ.

Волчаночный гломерулонефрит II класса

- При волчаночном гломерулонефрите II класса терапию начинают с ингибиторов АПФ, оказывающих антигипертензивный и нефропротективный эффекты за счет снижения системного артериального давления без ущерба ренальному кровотоку.
- Терапевтическая резистентность состояния, нарастание протеинурии, появление признаков гематурии является основанием для дополнительного применения глюкокортикостероидов и цитостатиков.

Инициальная иммуносупрессия при активном ВН III/IV классов

- Инициальная терапия активного пролиферативного (\pm мембранозного) ВН – это глюкокортикоиды в сочетании с ММФ или низкими дозами (режим Euro-Lupus) циклофосфамида внутривенно.
- Больным с активным люпусным воспалением гломерул III-V класса в качестве базисных назначают иммуносупрессивные лекарственные средства

Длительность иммуносупрессии при ВН III/IV классов

- **Длительность иммуносупрессии при ВН III/IV классов**
После завершения инициальной терапии пролиферативного ВН для продолжения иммуносупрессии предпочтительным является ММФ, прием которого следует продолжать не менее 36 месяцев.

Волчаночный нефрит V класса

- Ведение пациентов с ВН V класса включает блокаду РАС, контроль артериального давления и гидроксихлорохин, дополнительная иммуносупрессия рассматривается для пациентов с протеинурией нефротического уровня.
- У пациентов с ВН и ХБП 5 стадии с отсутствием активности (или низкой активностью) СКВ в течение по крайней мере 6 месяцев рассматривать возможность выполнения трансплантации почки с целью улучшения качества жизни.

Волчаночный нефрит VI

Терминальная стадия болезни почек

- Пациентам с ВН, достигшим 5 стадии ХБП рекомендуется использовать любые методы заместительной почечной терапии (ЗПТ).
- Применение ГК и ИС у пациентов с классом VI ВН определяется наличием вне почечных проявлений СКВ.
- Трансплантация почки является предпочтительной модальностью заместительной почечной терапии для пациентов с ВН, достигших терминальной стадии ХБП. Прогноз пациентов с ВН после трансплантации почки не отличается от такового у пациентов с другими гломерулярными заболеваниями, или даже является более благоприятным; исход более благоприятен при пересадке от живого донора и при упреждающей трансплантации.

Волчаночный нефрит VI класс

- Частота обострений СКВ после трансплантации почки составляет около 5%, рецидивы ВН в трансплантате отмечаются менее чем в 20% случаев, потери трансплантата, связанные с рецидивами ВН, не превышают 2%.
- После трансплантации почки пациенты должны продолжать прием гидроксихлорохина и получать ИСТ на основе ММФ/МФК и КНИ. При возникновении легких рецидивов лечение проводится ГКС внутрь; при рецидивах средней тяжести показано применение ГКС в/в и увеличение дозы ММФ; при тяжелых рецидивах показано применение ГКС в/в и ЦФ (с временной отменой ММФ).

Лечение рефрактерных (резистентных) форм ВН

- ВН считается рефрактерным, если пациент в течение 12 месяцев не отвечает на ИСТ при последовательном применении двух стандартных режимов (ЦФ и ММФ/МФК).
- Рекомендуется пациентам с ВН класса III и IV или класса III/IV в сочетании с классом V с нарастанием креатинина и/или протеинурии на фоне ИТ, проводимой согласно одному из рекомендованных режимов в течение 6 месяцев, выполнить повторную биопсию почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек, выявления изменений гистологического класса и/или наличия признаков ТМА .

Лечение рефрактерных (резистентных) форм ВН

- Варианты для пациентов, рефрактерных к терапии первой линии:
 - Комбинация АМФК и ингибиторов кальцийневрина или
 - Добавление ритуксимаба или другого биологического препарата
 - Удлинение курса внутривенной пульс-терапии циклофосфида

Беременность у пациенток с ВН

- Для благоприятного исхода беременности требуется предварительное консультирование и планирование. Следует избегать беременности при активном течении ВН или в случаях, когда пациентки подвергаются воздействию потенциально терратогенных препаратов
- При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, рекомендуется не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения.
- Рекомендуется применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода.
- При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном.

Неудовлетворительный ответ на лечение

- Неудовлетворительный ответ на терапию возможен при низкой приверженности к лечению, использовании неадекватных доз иммуносупрессантов или значительном хроническом повреждении почек, снижающем вероятность полного восстановления почечной функции.
- Пациенты, у которых эти факторы исключены, могут иметь резистентную к лечению форму ВН.