

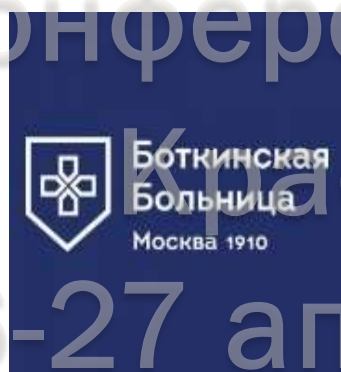
Доклад Захаровой Е.В.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

СКВ: возможные причины и пути преодоления резистентных к «стандартной» иммуносупрессивной терапии форм заболевания

Краснодар

26 апреля 2019

Е.В. Захарова



Диагностические критерии СКВ (АКР 1997)

1. Эритема лица в виде «бабочки»
2. Дискоидная сыпь (эритематозная)
3. Фотосенсибилизация
4. Язвы полости рта
5. Артриты/артралгии
6. Серозит (плеврит, перикардит)
7. Поражение ЦНС (судороги, психоз)
8. Поражение почек: активный мочево́й осадок (клеточные цилиндры) и персистирующая ПУ > 0,5 г/сутки или 3+
9. Гематологические проявления:
 - Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или
 - Лейкопения <4000/мкл (как минимум дважды), или
 - Лимфопения <1500/мкл (как минимум дважды), или
 - Тромбоцитопения < 100000/мкл
10. Иммунологические проявления:
 - Антитела к нативной ДНК в повышенном титре, или
 - Анти-Sm антитела, или
 - Антифосфолипидные антитела:
 - Антитела к кардиолипину IgG или IgM
 - Волчаночный антикоагулянт
 - Ложно-положительный ВА в течение как минимум 6 месяцев, подтвержденный РИБТ или РИФ
11. Антиядерные антитела

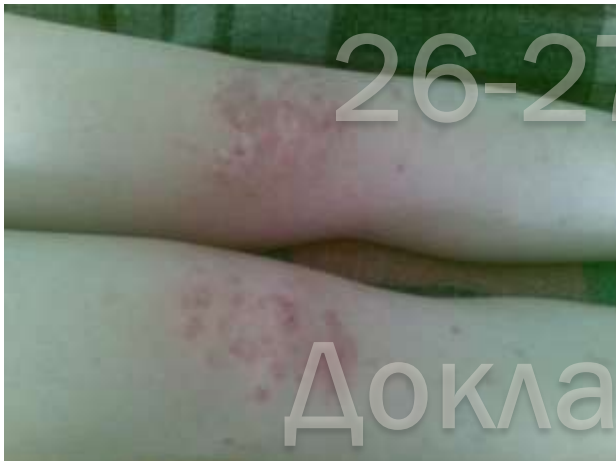
Классификационные критерии SLICC
(Systemic Lupus Erythematosus Collaborative Clinic)
2012

Клинические

- Острая кожная волчанка
- Хроническая кожная волчанка
- Язвы полости рта
- Алопеция
- Синовиит ≥ 2 суставов
- Серозит
- Поражение почек
- Неврологические симптомы
- Гемолитическая анемия
- Лейкопения/лимфопения
- Тромбоцитопения

Иммунологические

- Антиядерные антитела
- Антитела к двуспиральной ДНК
- Анти-Sm антитела
- Антифосфолипидные антитела
- Гипокомплементемия
- Положительная прямая проба Кумбса



Доклад Захаровой Е.В.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.
Доклад Захаровой Е.В.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

АТ к Sm	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	С3с	<input type="text" value="0,19"/>	0,9-1,8 г/л
АТ к Scl-70	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	С4	<input type="text" value="0,029"/>	0,1-0,4 г/л
АТ к RNP-70	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	Прокальцитонин	<input type="text"/>	< 0,10 нг/мл
Анти центром А	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл	ANCA screen	<input type="text"/>	< 1,0
АТ к dsDNA	<input type="text" value=">300"/>	0,0-20,0 Ед/мл	ANA screen	<input type="text"/>	< 1,2
АТ к Jo-1	<input type="text"/>	0,0-25,0 Ед/мл	pANCA/АТ к MPO	<input type="text"/>	0,0-5,0 Ед/мл
АТ к гл. мус. (АР)	<input type="text"/>	отр	cANCA/АТ к PR3	<input type="text"/>	0,0-5,0 Ед/мл (hs) 0,0-10,0 Ед/мл
АТ к жел. (АПЖ)	<input type="text"/>	отр	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
АТ к LKM-1	<input type="text"/>	отр	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
АТ к АГ миокарда	<input type="text"/>	отр	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Витамин D3-25/OH	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к MCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к с1q	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл			
Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text" value="1/1280 h+sp"/>				< 1/160

АТ к LKM-1	<input type="text"/>	< 1/10	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
АТ к АГ миокарда	<input type="text"/>	< 1/10	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Витамин D3-25/OH	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к MCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к с1q	<input type="text" value=">100"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text"/>				< 1/160

Таблица 11.4. Оценка активности системной красной волчанки по шкале SLEDAI-2K

Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
8	—	Эпилептический приступ	Недавно возникший. Следует исключить метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	—	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме вследствие выраженного изменения восприятия действительности, включая галлюцинации, беспокойность мышления, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженная алогичность мышления, странное дезорганизованное или кататоническое поведение. Следует отличать от подобных состояний, вызванных уремиями или лекарственными препаратами
8	—	Органические мозговые синдромы	Нарушения умственной деятельности с нарушением ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей с острым началом и нестойкими клиническими симптомами, включая затуманенность сознания со сниженной способностью к концентрации и неспособностью сохранять внимание к окружающему, плюс минимум два из следующих: нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение или повышение психомоторной активности. Следует исключить вероятность метаболических, инфекционных и лекарственных воздействий
8	—	Зрительные нарушения	Изменения на сетчатке (включая клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат или геморрагии в сосудистой оболочке) или неврит зрительного нерва. Следует отличать от нарушений, вызванных гипертонзией, инфекцией, лекарственными воздействиями
8	—	Нарушение функций черепно-мозговых нервов	Впервые возникшие чувствительные или двигательные расстройства, обусловленные поражением черепно-мозговых нервов
8	—	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не поддающаяся лечению наркотическими анальгетиками
8	—	Нарушение мозгового кровообращения	Впервые возникшее нарушение мозгового кровообращения. Следует отличать от нарушений, возникших вследствие атеросклероза
8	—	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии или данные биопсии или ангиограммы, подтверждающие васкулит
4	—	Артрит	Боли и признаки воспаления (болезненность, припухлость, выпот) в двух и более суставах

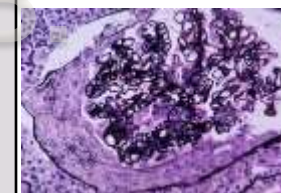
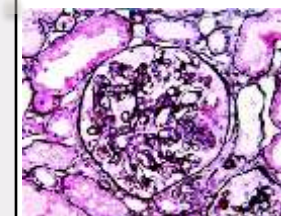
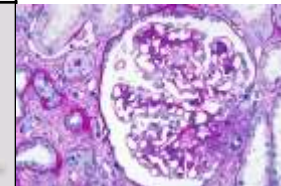
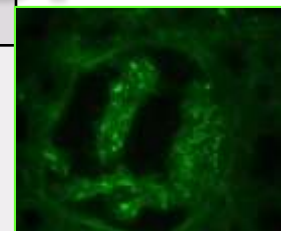
Индекс активности SLEDAI

Таблица 11.4. Окончание

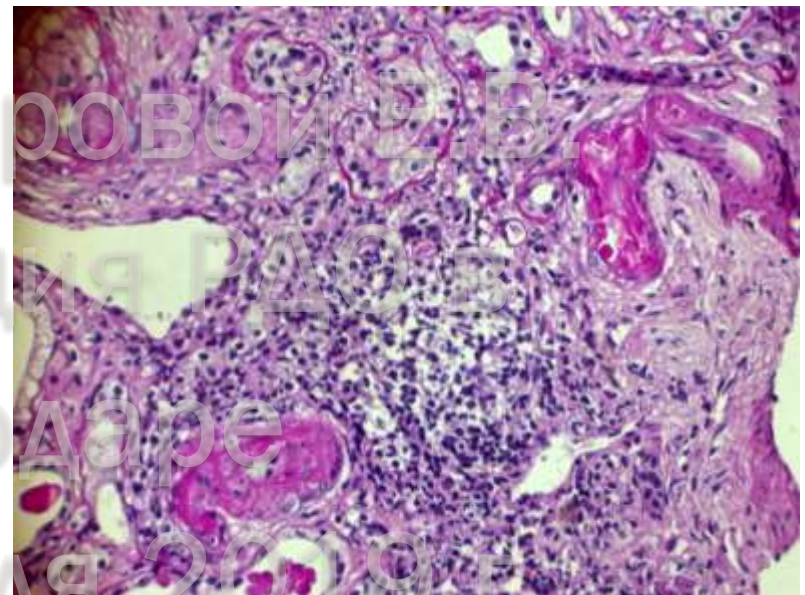
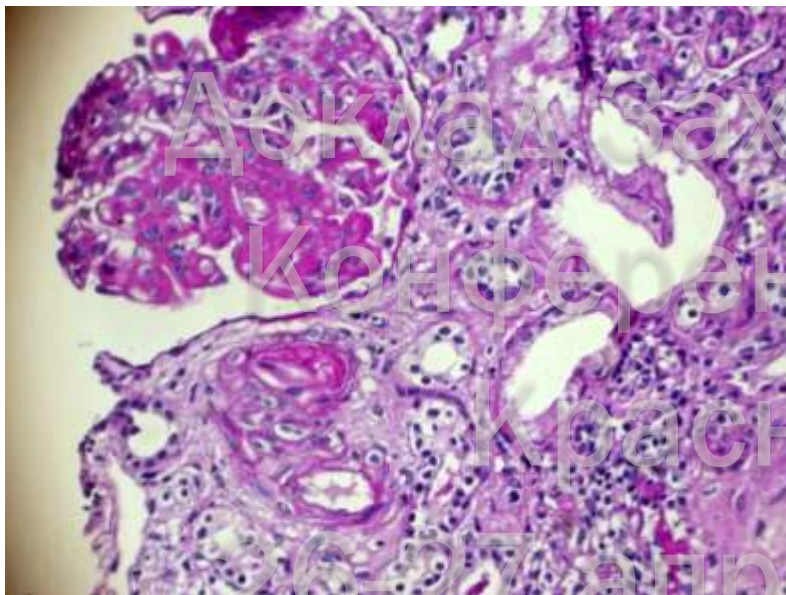
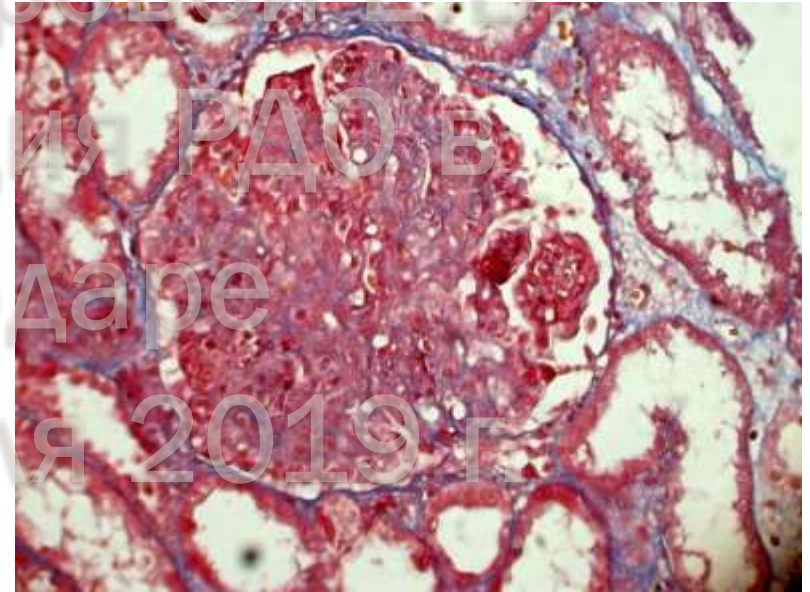
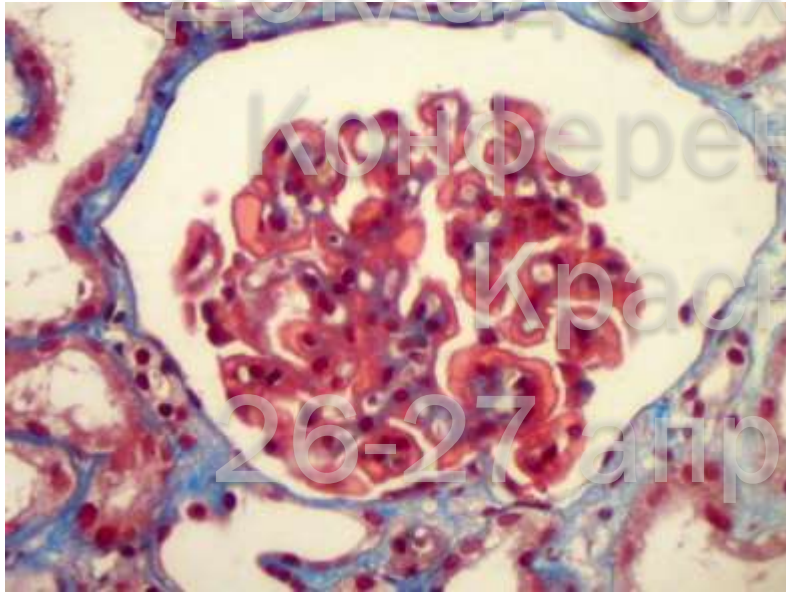
Баллы	SLEDAI-счет	Симптомы	Определение
4	—	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость, ассоциированная с повышенным уровнем КФК/альдолазы, или данные ЭМГ или биопсии, подтверждающие миозит
4	—	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	—	Гематурия	>5 эритроцитов в п/зр. Следует исключить гематурию, обусловленную мочекаменной болезнью, инфекциями и другими причинами
4	—	Протеинурия	>0,5 г/сут
4	—	Лейкоцитурия	>5 лейкоцитов в п/зр. Следует исключить вероятность инфекционных причин лейкоцитурии
2	—	Эритематозные высыпания	Возникновение или рецидив типичных высыпаний
2	—	Алопеция	Повышенное очаговое или диффузное выпадение волос
2	—	Язвы слизистой оболочки	Изъязвление слизистой оболочки полости рта или носа
2	—	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом или утолщением плевры
2	—	Перикардит	Перикардальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, электрокардиографическое или эхографическое подтверждение
2	—	Низкий комплемент	Падение уровня СН50, С3 или С4 ниже нижней границы нормы (по данным тестирующей лаборатории)
2	—	Повышенные уровни анти-ДНК	>25% связывания по методу Фарра (Farr) или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	—	Лихорадка	>38 °С, следует исключить инфекционные причины
1	—	Тромбоцитопения	<100 000/мм ³ , следует исключить фактор лекарственного воздействия
1	—	Лейкопения	<3 000/мм ³ , следует исключить фактор лекарственного воздействия

Классификация ВН 2003г.(ISN/RPS)

Класс	Описание
I	Минимальный мезангиальный (нормальные клубочки при световой микроскопии, мезангиальные депозиты при иммунофлюоресценции)
II	Мезангиальный пролиферативный (расширение и/или гиперклеточность мезангия+мезангиальные депозиты)
III	Очаговый (< 50% клубочков) пролиферативный, активный (A) и/или хронический (C) (сегментарная эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, возможны участки некроза и полулуния)
IV	Диффузный (> 50% клубочков) пролиферативный с сегментарными (S) или глобальными (G) изменениями, A, A/C, C (эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, проволочные петли, кариорексис, некрозы, полулуния)
V	Мембранозный (субэпителиальные депозиты)+/- изменения III или IV класса
V	Склерозирующий (> 90% клубочков)



СКВ, васкулит, васкулопатия и ВН IV класс



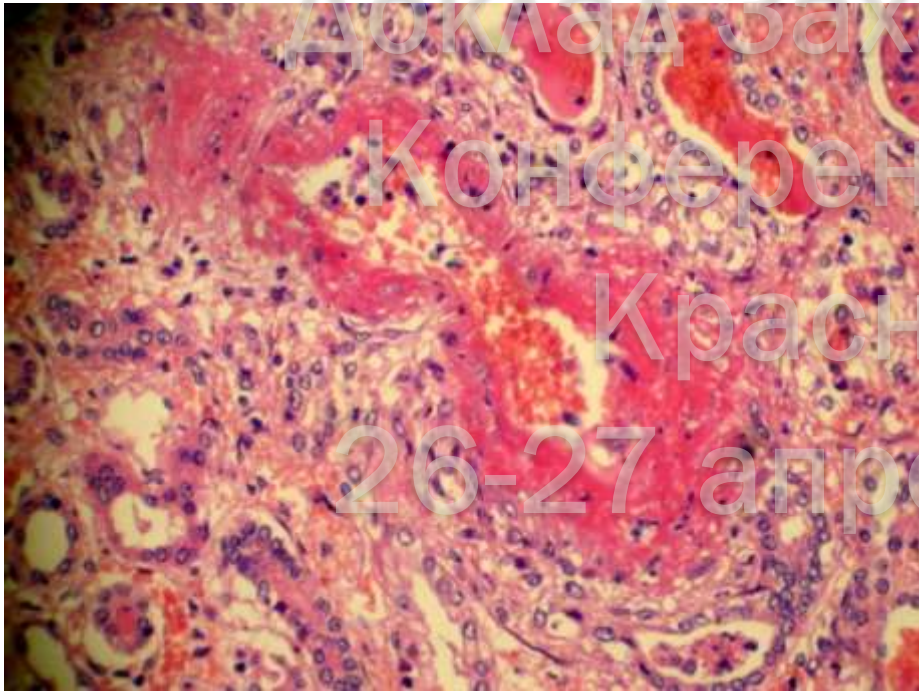
СКВ, васкулит, васкулопатия и ВН IV класс

Доклад Захаровой Е.В.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

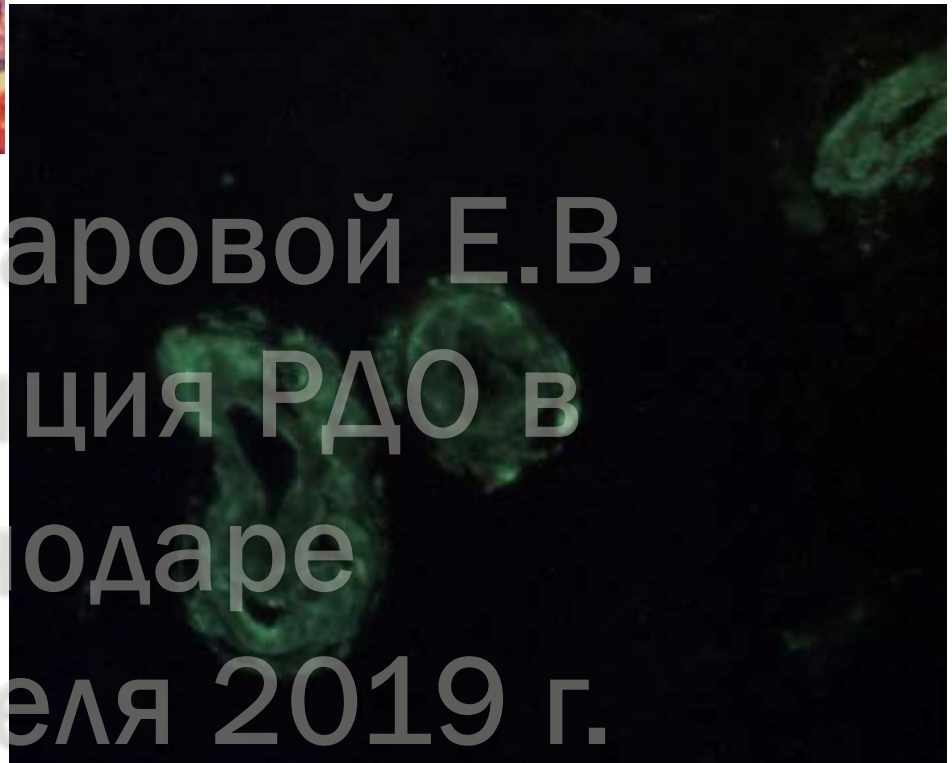


Доклад Захаровой Е.В.

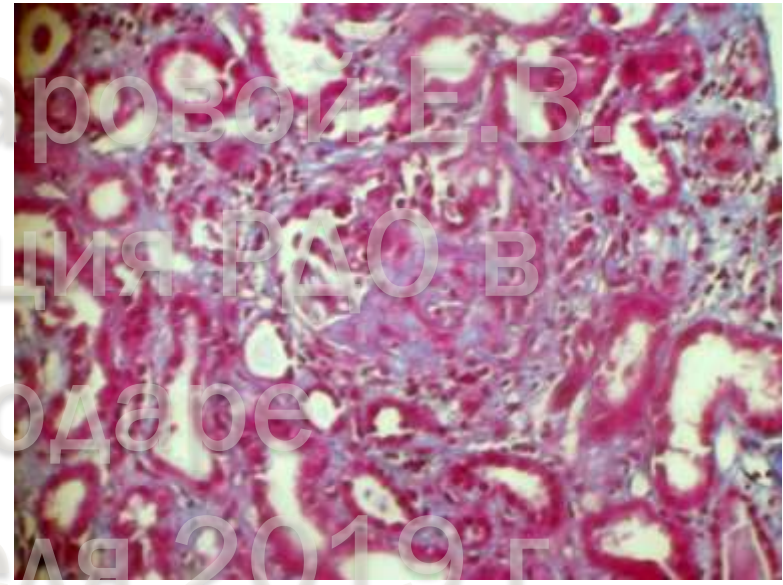
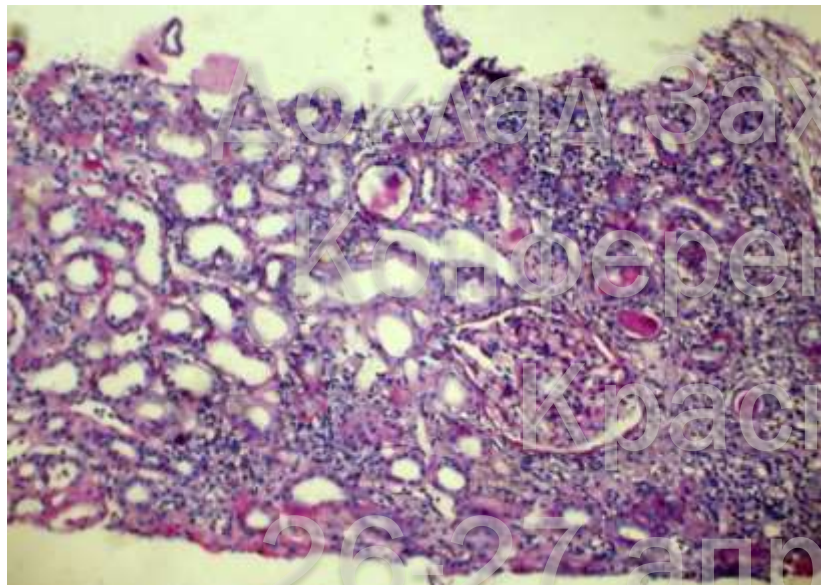
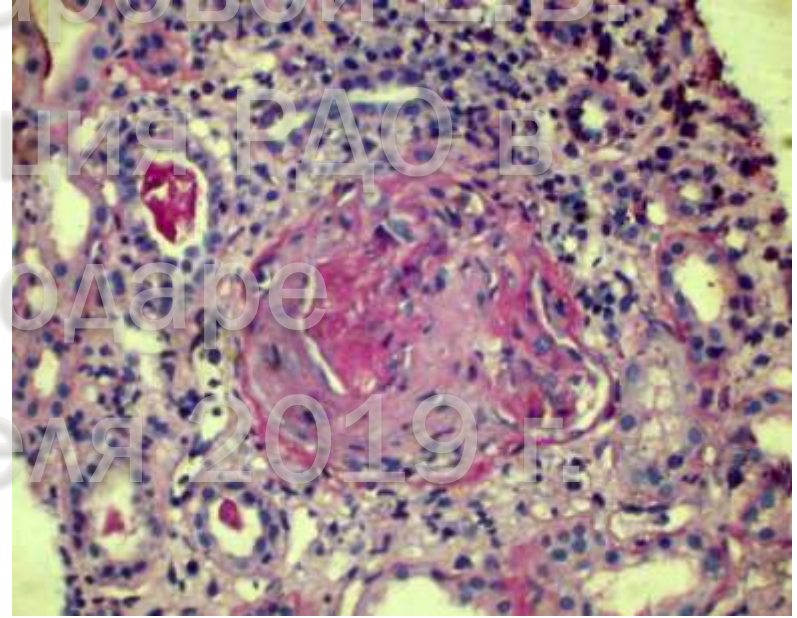
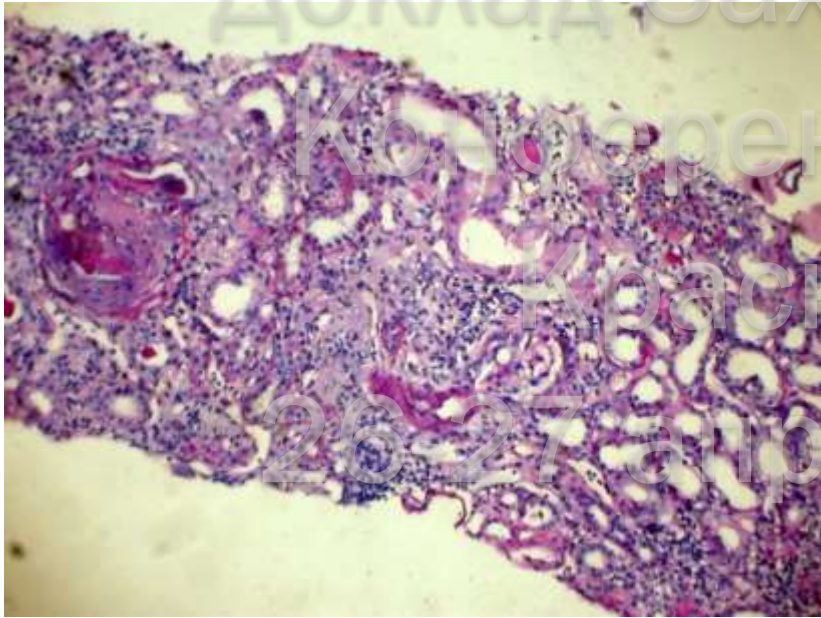
Конференция РДО в

Краснодаре

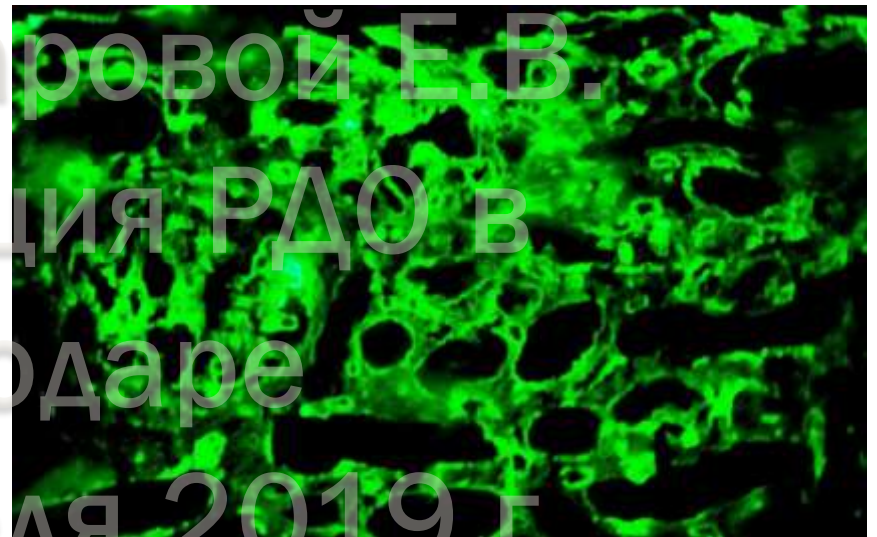
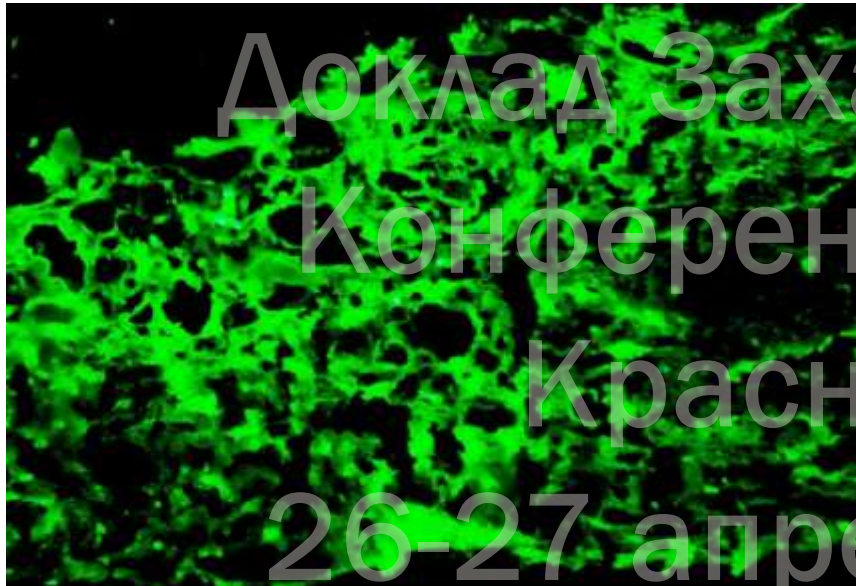
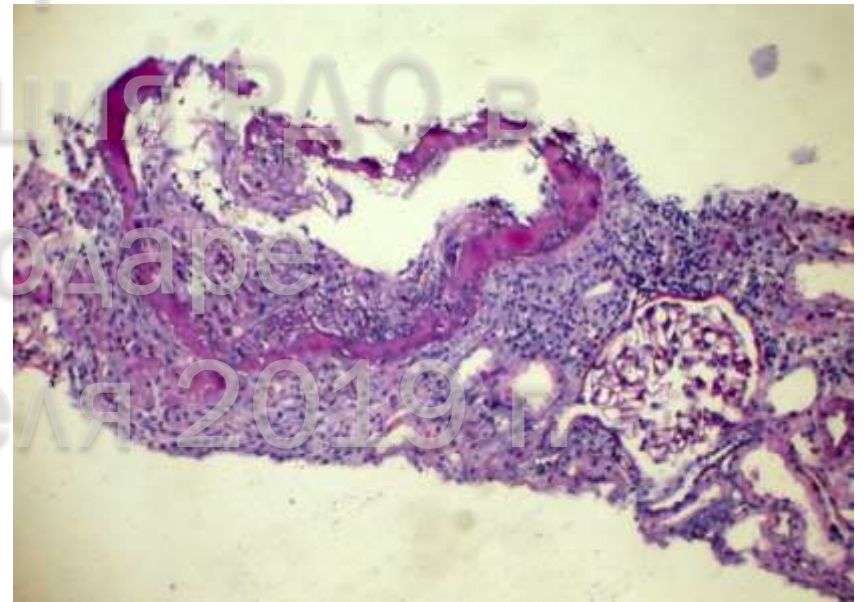
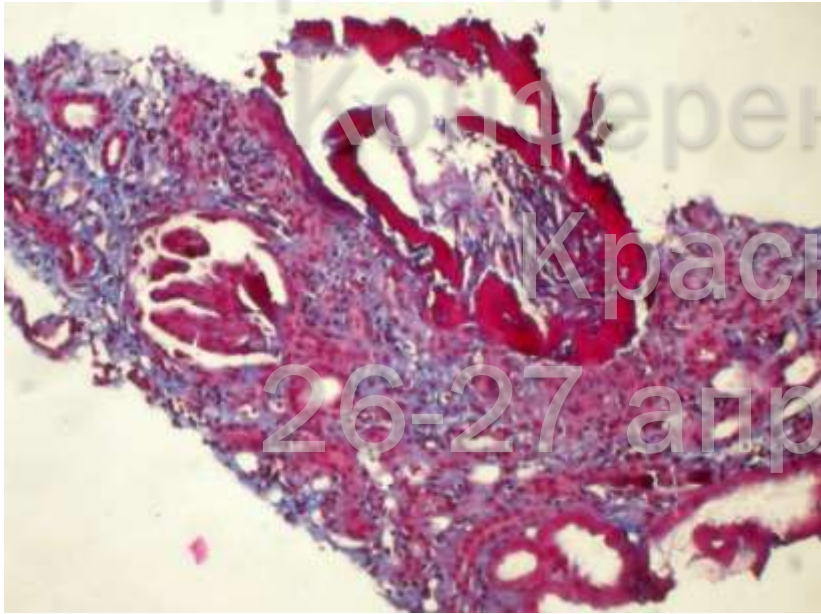
26-27 апреля 2019 г.



СКВ, ВН III класс с полулуниями и интерстициальный нефрит



СКВ, васкулит, тубулоинтерстициальный нефрит и ВН III класс



Доклад Захаровой Е.В.
Конференция РДО в
Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



kidney
INTERNATIONAL

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

Articles & Issues ▾ Focuses ▾ For Authors & Reviewers ▾ For Readers ▾ For Advertisers ▾ Companion Journal

All Content ▾

Search

[Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

[Articles in Press](#)

[Next Article >](#)

Article in Press

Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices

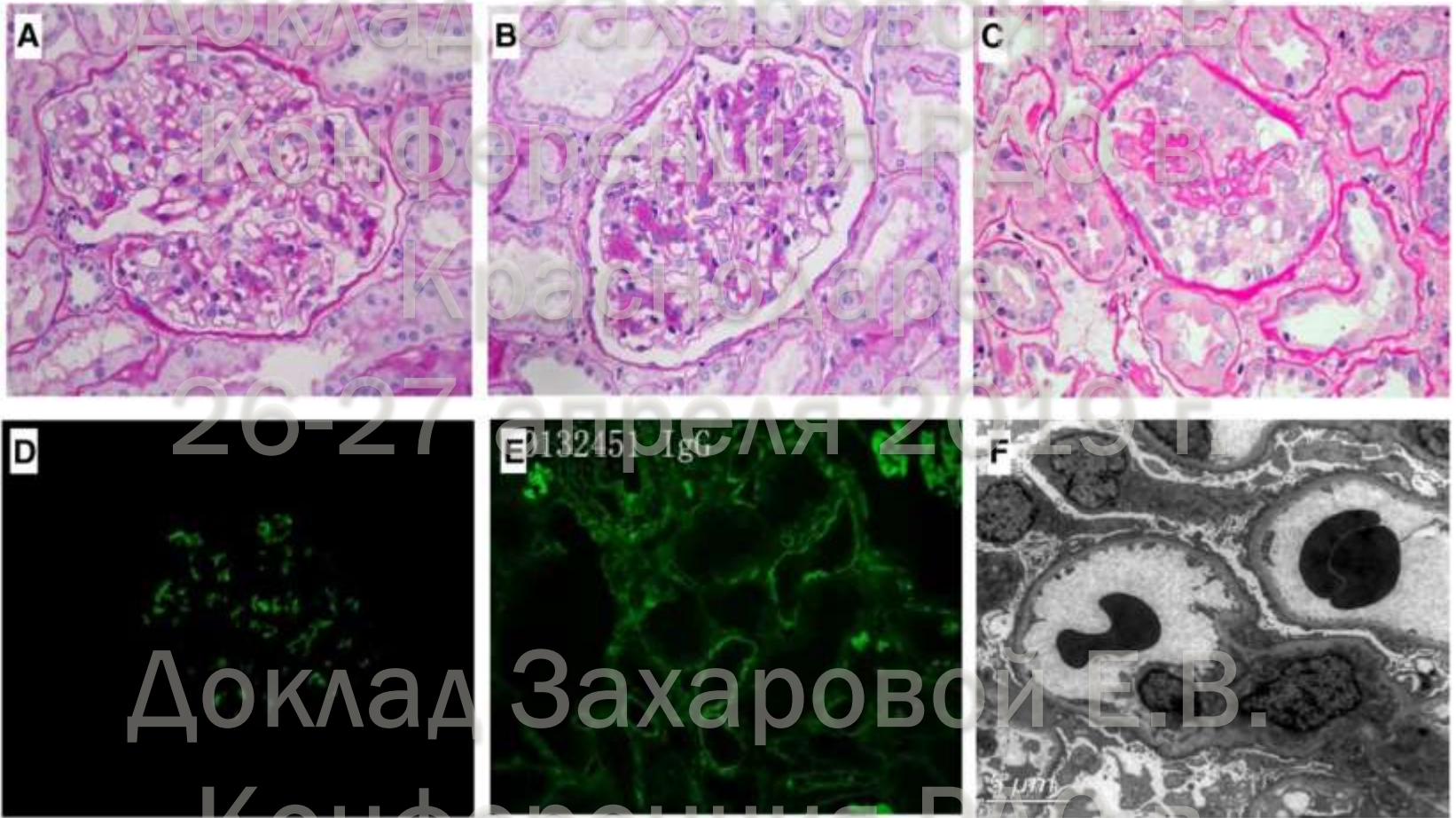
[Ingeborg M. Bajema](#)  , [Suzanne Wilhelmus](#), [Charles E. Alpers](#), [Jan A. Bruijn](#), [Robert B. Colvin](#), [H. Terence Cook](#), [Vivette D. D'Agati](#), [Franco Ferrario](#), [Mark Haas](#), [J. Charles Jennette](#), [Kensuke Joh](#), [Cynthia C. Nast](#), [Laure-Hélène Noël](#), [Emilie C. Rijnink](#), [Ian S.D. Roberts](#), [Surya V. Seshan](#), [Sanjeev Sethi](#), [Agnes B. Fogo](#)

Рекомендации по классификации ВН, 1 фаза

Категория	Рекомендации	Комментарии к классификации ISN/RPS
Класс II	Уточнено определение мезангиальной пролиферации: ≥ 4 клеток на зону мезангия, без учета области рукоятки (А)	Не ясен был порог определения гиперклеточности
Класс III и IV	<p>Термин эндокапиллярная пролиферация заменен термином эндокапиллярная гиперклеточность (В)</p> <p>Термин полулуние используется для повреждений, соответствующих экстракапиллярной гиперклеточности, представленной смесью различных клеток. Могут присутствовать фибрин и фиброзный матрикс; должно быть вовлечено $\geq 10\%$ окружности капсулы Боумена</p> <p>Клеточное полулуние: $>75\%$ клеток и фибрина, $<25\%$ фиброзного матрикса (С)</p> <p>Фиброзное полулуние: $>75\%$ фиброзного матрикса, $<25\%$ клеток и фибрина (Д)</p> <p>Фиброзно-клеточное полулуние: 25-75% клеток и фибрина, остальное - фиброзный матрикс (Е)</p> <p>Адгезия: изолированный участок сплошного внеклеточного матрикса, соединяющего петли клубочка и капсулу, даже если нет признаков склероза в самом сегменте клубочка</p> <p>Фибриноидный некроз: фибрин в области разрыва гломерулярной базальной мембраны и/или лизиса мезангиального матрикса; не подразумевает наличие кариорексиса</p> <p>Исключено подразделение изменений IV класса на сегментарные и глобальные</p> <p>Модификация шкалы оценки активных и хронических изменений (см. далее) вместо используемых параметров А, С и А/С</p>	<p>Использовавшийся термин эндокапиллярная пролиферация был не точен</p> <p>Порогом считалось вовлечение $>25\%$ окружности капсулы Боумена. Не было определения фиброзных и фиброзно-клеточных полулуний</p> <p>Не было определения адгезии</p> <p>Не было определения фибриноидного некроза</p> <p>Определение сегментарных и глобальных изменений было неясным, с большим разбросом между экспертами и неопределенным клиническим значением</p> <p>Определение активных и хронических изменений как А, С, и А/С было слишком широким и неспецифичным; следует отдать предпочтение полуколичественной оценке для их описания</p>
Тубуло-интерстициальные повреждения	Указание на наличие интерстициального воспаления в присутствии или в отсутствие интерстициального фиброза	Отсутствие пороговых значений для тяжести интерстициальных повреждений

Модифицированный индекс активности NIH	Определение	Шкала оценки
Эндокапиллярная гиперклеточность	Эндокапиллярная гиперклеточность в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Нейтрофилы/кариорексис	Нейтрофилы/кариорексис в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Фибриноидный некроз	Фибриноидный некроз в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	(0-3) x 2
Гиалиновые депозиты	Проволочные петли или гиалиновые тромбы в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния	Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	(0-3) x 2
Интерстициальное воспаление	Лейкоциты в интерстиции в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) коры	0-3
Всего		0-24
Модифицированный индекс хронизации NIH	Определение	Шкала оценки
Тотальный гломерулосклероз	Глобальный или сегментарный склероз в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Фиброзные полулуния	Фиброзные полулуния в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) клубочков	0-3
Атрофия канальцев	Атрофия канальцев в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) корковых канальцев	0-3
Фиброз интерстиция	Фиброз интерстиция в <25% (+1), 25-50% (+2), >50% (+3) коры	0-3
Всего		0-12

Волчаночная подоцитопатия



Морфологические признаки волчаночной подоцитопатии

- (A) Минимальные изменения
- (B) Мезангиальная пролиферация
- (C) Фокальный сегментарный гломерулосклероз (коллабирующий)
- (D) Депозиты IgG в мезангии
- (E) Депозиты IgG на ТБМ у пациента с ОПП
- (F) Распластывание малых отростков подоцитов и небольшое количество электронно-плотных депозитов в мезангии при отсутствии депозитов на капиллярной стенке

Предложенные критерии волчаночной подоцитопатии

Описание клинических и морфологических критериев волчаночной подоцитопатии

1. Клиника: СКВ; нефротический синдром, часто в сочетании с ОПП (при отсутствии упоминаний об употреблении НПВС в анамнезе)
2. Световая микроскопия: минимальные изменения; мезангиальная пролиферация или ФСГС без субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов
3. Иммунофлуоресценция: отсутствие ИК депозитов на капиллярной стенке с депозитами иммуноглобулинов и комплемента в мезангии (или без них)
4. Электронная микроскопия: распластывание малых отростков подоцитов $\geq 50\%$ (обычно $\geq 70\%$) и электронно-плотные депозиты в мезангии при отсутствии субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов

Для диагностики волчаночной подоцитопатии необходимо наличие всех 4 критериев

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Волчаночный нефрит:

I класс – минимальный мезангиальный ВН

II класс – мезангиопролиферативный ВН

III класс - очаговый пролиферативный ВН

IV класс - диффузный пролиферативный ВН

V класс – мембранозный ВН

VI класс – склерозирующий ВН

волчаночная подоцитопатия (может встречаться при классе I/II ВН)

Комбинация класса V с классом III/IV

Васкулитоподобные изменения (сегментарные некротизирующие при классе III/IV)

Иммунокомплексный интерстициальный нефрит

Вторичный ретроперитонеальный фиброз

Тромботическая микроангиопатия (АФС, ТТП), волчаночная васкулопатия (ИК)

12. Волчаночный нефрит

Определение ответа на терапию при ВН

Полный ответ - снижение креатинина до предшествующего нормального уровня, а также снижение соотношения белок/креатинин мочи до $<500\text{мг/г}$ ($<50\text{мг/ммоль}$)

Частичный ответ - стабилизация ($\pm 25\%$) или снижение креатинина, но не до нормы, плюс снижение соотношения Б/К мочи $\geq 50\%$. При нефротической протеинурии (Б/К $>3000\text{мг/г}$ [300мг/ммоль]), об улучшении свидетельствует снижение Б/К $\geq 50\%$ и достижение Б/К $<3000\text{мг/г}$ [300мг/ммоль]

Ухудшение - нет определения ухудшения при ВН, которое бы позволило констатировать отсутствие ответа на терапию, и было бы оценено в проспективных исследованиях в качестве показателя к изменению схемы инициальной терапии. Широко используется сохраняющееся 25%-е повышение креатинина, но этот показатель не был валидирован



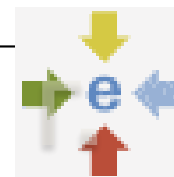
3. Цели иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита

3.2. Основной задачей лечения волчаночного нефрита является длительное сохранение функции почек, предотвращение обострений заболевания, минимизация побочных эффектов и улучшение качества жизни и выживаемости больных

Целью лечения следует считать достижение **полного почечного ответа** с соотношением белок/креатинин мочи $<50\text{мг/ммоль}$ и нормальной или близкой к нормальной (в пределах 10% от нормальной СКФ если ранее функция была нарушена) почечной функцией

Частичный почечный ответ определяется как снижение протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного и до суб-нефротического уровня, с нормальной или близкой к нормальной почечной функцией

Желательно, чтобы эффект был достигнут в течение 6 месяцев, и не позже 12 месяцев от начала терапии



26-27 апреля 2019

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

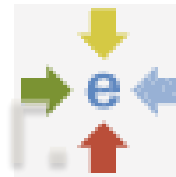
12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1 г/сут в зависимости от внепочечных проявлений СКВ

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией > 3 г/сут кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ

- *При ВН II класса с протеинурией >1 г/сутки, сохраняющейся несмотря на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно если имеется также клубочковая гематурия, мы рекомендуем низкие или средние дозы глюкокортикоидов (преднизолон 0.25-0.5 мг/кг/сутки) в виде монотерапии или, при необходимости, с добавлением азатиоприна (1-2 мг/кг/сутки) в качестве стероид-сберегающего агента*
- *Применение глюкокортикоидов или глюкокортикоидов в комбинации с иммуносупрессантами может рассматриваться и в случаях **ВН I** класса с признаками подоцитопатии по данным электронной микроскопии (БМИ), или интерстициального нефрита.*



Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

Общепринятая терапия пролиферативного ВН



12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами:
циклофосфамидом, или КНИ, или ММФ, или азатиоприном

4.4. При нефрите «чистого» V класса с нефротической протеинурией в качестве инициальной терапии с оптимальным коэффициентом эффективности/токсичности может использоваться МФК (ММФ в целевой дозе 3г/сутки в течение 6 месяцев) в сочетании с преднизолоном внутрь (0.5мг/кг/сутки)

ЦФ, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) или ритуксимаб рекомендуются в качестве альтернативных вариантов лечения или у больных, не отвечающих на стандартную терапию



26-27 апреля 2019 г.

12.4: Класс III и IV ВН – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/с) или ММФ (1-2 г/с в два приема), и низкими дозами ГКС внутрь (эквивалентными ≤ 10 мг/ст преднизона)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы ГКС для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН

4. Лечение волчаночного нефрита у взрослых (последующая терапия)

4.6. У пациентов с положительной динамикой на фоне инициальной терапии последующую иммуносупрессию рекомендуется проводить МФК в меньших дозах (целевая доза ММФ 2г/с) или АЗА (2мг/кг/с) в сочетании с низкими дозами преднизолона (5-7.5мг/с) в течение как минимум 3 лет. После этого может быть предпринята попытка постепенной отмены препаратов, начиная с преднизолона

4.7. Пациенты, которые ответили на инициальную терапию МФК должны и далее получать МФК, за исключением тех случаев, когда планируется беременность, в таких случаях больных следует переводить на азатиоприн как минимум за 3 месяца до наступления беременности

4.8. Ингибиторы кальциневрина могут применяться при нефрите «чистого» V класса

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6,5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату

5. Сопутствующая терапия у пациентов с волчаночным нефритом

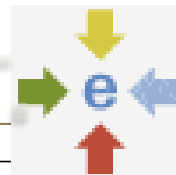
5.1. Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина показаны пациентам с протеинурией (соотношение белка/креатинина мочи >50мг/ммоль) или гипертензией

5.2. Снижение холестерина с помощью статинов показано при персистирующей дислипидемии

5.3. Гидроксихлорохин рекомендуется для улучшения исходов, снижения вероятности обострений и ограничения кумулятивного почечного и сердечно-сосудистого повреждения

5.4. Следует рассматривать возможность применения ацетил-салициловой кислоты у пациентов с антифосфолипидными антителами, а также препаратов кальция и витамина Д и иммунизацию убитыми вакцинами, так как это может способствовать уменьшению коморбидных состояний, ассоциированных как с самим заболеванием, так и с лечением

5.5. Следует рассматривать антикоагулянтную терапию при нефротическом синдроме с альбумином сыворотки <20г/л, особенно если НС персистирует или имеются антифосфолипидные антитела



12.8: Обострения ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение обострений ВН, развившихся после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы ЦФ, мы предлагаем использовать режим без ЦФ

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки

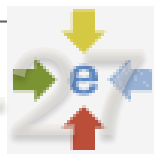
6. Мониторирование при волчаночном нефрите

6.1 При активном ВН нефрите мониторинг следует осуществлять регулярно, с оценкой на каждом визите веса тела, АД, сывороточного креатинина и рСКФ, сывороточного альбумина, протеинурии, мочевого осадка, уровня С3 и С4 комплемента, антител к ДНК и показателей общего анализа крови.

Антифосфолипидные а/т и липидный профиль должны быть исследованы в начале лечения и затем мониторироваться периодически

6.3. Осмотры пациентов должны проводиться каждые 2-4 недели в течение первых 2-4 мес после установки диагноза или возникновения обострения, и в последующем в зависимости от ответа на терапию. В дальнейшем мониторинг почечной и экстраренальной активности должно проводиться каждые 3-6 мес в течение всей жизни больного

6.4. В некоторых случаях может оказаться необходимым выполнение повторной биопсии почки – при ухудшении течения или рефрактерности к иммуносупрессивным или биологическим видам терапии (отсутствие снижения протеинурии на $\geq 50\%$, персистирование протеинурии в течение более чем 1 года, и/или снижение СКФ), при обострении, для подтверждения изменения или прогрессии гистологического класса изменений и изменений индексов хронизации и активности, для получения информации о прогнозе и выявления других патологических изменений



12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с СКВ, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое МНО 2-3)

12.10.2: Пациентам с СКВ и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без СКВ

8. АФС-ассоциированная нефропатия при СКВ

У пациентов с волчанкой и АФС-ассоциированной нефропатией следует рассматривать дополнительное применение гидроксихлорохина и/или антиагрегантно/антикоагулянтной терапии

Пациенты с доказанным АФС должны получать антикоагулянтную терапию

Recommendation

**Treat-to-target in systemic lupus erythematosus:
recommendations from an international task force**

Общие принципы:

1. Лечение СКВ должно базироваться на решении, принятом совместно пациентом и его/ее лечащим врачом (-ами)
2. Лечение СКВ должно иметь целью обеспечение длительной выживаемости больных, предупреждение органных повреждений и оптимизацию качества жизни больных – достижение этих целей подразумевает контроль активности заболевания и минимизацию коморбидных состояний и побочных эффектов терапии
3. Ведение СКВ требует понимания различных аспектов и проявлений заболевания и применения междисциплинарного подхода
4. Пациенты с СКВ нуждаются в регулярном наблюдении и оценки эффективности/коррекции терапии



Рекомендации:

1. **Целью лечения СКВ должна быть ремиссия системных симптомов и органных проявлений, а если достижение ремиссии невозможно – максимальное подавление активности, определяемой на основании валидных индексов активности и/или (орган-) специфических маркеров**
2. Предупреждение обострений (особенно тяжелых) – вполне осуществимая задача при СКВ, и именно это должно быть целью лечения
3. Не рекомендуется усиливать терапию у пациентов, не имеющих клинических симптомов, лишь на основании персистирующей стабильной иммунологической активности
4. Поскольку развитие органных повреждений является предиктором дальнейшего повреждения и смерти, предотвращение дальнейших повреждений должно быть основной целью лечения
5. Факторы, отрицательно влияющие на качество жизни, такие как слабость, боли и депрессия, должны учитываться при проведении лечения дополнительно, помимо контроля активности и предотвращения повреждений
6. Ранняя диагностика и интенсивное лечение при поражении почек является абсолютно необходимым
7. **При волчаночном нефрите после курса индукционной терапии, для оптимизации исходов необходимо проведение поддерживающей терапии по меньшей мере в течение 3 лет**
8. **Поддерживающее лечение СКВ должно проводиться с использованием самых низких доз глюкокортикостероидов, позволяющих контролировать активность заболевания, и, по возможности, следует стремиться к полной отмене ГКС**
9. Предотвращение и лечение проявлений, ассоциированных с АФС, является одной из целей терапии СКВ, но рекомендации не отличаются от таковых при первичном АФС
10. Независимо от применения других препаратов, следует рассматривать возможность использования антималярийных средств
11. Помимо иммуномодуляторов необходимо учитывать необходимость применения любых других сопутствующих препаратов для контроля коморбидных состояний

Definitions Of Remission In SLE (DORIS) International Task Force 2014-2017



Дефиниция ремиссии при СКВ отсутствует

- ❑ По данным многоцентрового Европейского исследования 1227 пациентов, ревматологи и нефрологи считают наличие в среднем 2.6 симптомов на фоне поддерживающей терапии «ремиссией», а 5.4 симптомов – «отсутствием ремиссии»
- ❑ Чаще всего у пациентов «в ремиссии» отмечались:
 - слабость
 - боли в суставах
 - поражения кожи и слизистых
 - гематологические нарушения
 - симптомы поражения почек
- ❑ Необходим международный консенсус по дефиниции ремиссии у больных с СКВ

M Shneider et al. Lupus 2015; 25(5)



Доклад Захаровой Е.В.

Remission in SLE
Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Захаровой Е.В.

Конференция РДО в

Краснодаре

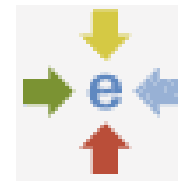
26-27 апреля 2019 г.

Definitions Of Remission In SLE (DORIS) International Task Force 2014-2017



Предварительные положения по определению ремиссии при СКВ

- 1 Достижение ремиссия является оптимальным исходом у пациентов с СКВ
- 2 Ремиссия СКВ включает, как минимум, отсутствие симптомов заболевания
- 3 При СКВ ремиссия *НЕ ЯВЛЯЕТСЯ СИНОНИМОМ* излечения
- 4 При СКВ ремиссия *НЕ ЯВЛЯЕТСЯ СИНОНИМОМ* низкой активности заболевания
- 5 Состояние ремиссии, если оно поддерживается длительно, ассоциировано с низкой вероятностью побочных эффектов
- 6 Под «серологической активностью» СКВ обычно понимают повышенные титры антител к ДНК и/или гипокомплементемии
- 7 Продолжающееся лечение антималярийными препаратами *НЕ ЯВЛЯЕТСЯ* препятствием для констатации ремиссии
- 8 Продолжающееся лечение средними и высокими дозами кортикостероидов *ЯВЛЯЕТСЯ* препятствием для констатации ремиссии

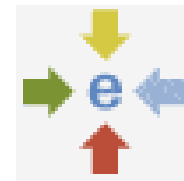


Definitions Of Remission In SLE (DORIS) International Task Force 2014-2017



Основные рекомендации по определению ремиссии при СКВ

- 1 ➤ Определение ремиссии должно формулироваться так: ремиссия при СКВ это длительное состояние, характеризующееся.....(перечисление симптомов и рутинных лабораторных данных)
 - следует добавить требования, предъявляемые к серологическим показателям
- 2 ➤ Для определения ремиссии следует использовать валидированные индексы активности
 - предлагаемые индексы: клиника - SLEDAI=0; BILAG 2004 только D и E; клиника - ECLAM=0 (Европейский консенсус по определению исходов волчанки)
 - они должны быть дополнены данными PGA (общая врачебная оценка) с порогом <0,5 (по шкале 0-3)
- 3 ➤ Следует разграничивать ремиссию *при прекращении лечения* и ремиссию *на фоне лечения*
 - ремиссия *при прекращении лечения* подразумевает отсутствие приема каких-либо поддерживающих препаратов, кроме антималярийных
 - ремиссия *на фоне лечения* подразумевает применение, помимо антималярийных препаратов, стабильные низкие дозы кортикостероидов (например, преднизолон ≤5 мг/сутки), и стабильные поддерживающие дозы иммуносупрессантов или биологических препаратов

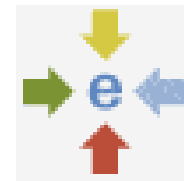


Definitions Of Remission In SLE (DORIS) International Task Force 2018



- Серологическая активность – не включается в определение ремиссии, но входит в виде отдельного примечания
- Рекомендуемый индекс активности – SLEDAI
- Длительность ремиссии не входит в ее определение
- Выделяется ремиссия при прекращении лечения и на фоне лечения
- Выделяется состояние ремиссии и состояние с низкой активностью заболевания

Рабочее совещание 23-24.04.2018



12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН - следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии, мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ

4. Лечение волчаночного нефрита у взрослых (рефрактерные формы)

4.9. В случае неуспешного лечения МФК или ЦФ - при недостаточном эффекте или при выраженных побочных действиях препаратов - мы рекомендуем переводить пациентов с МФК на ЦФ, или с ЦФ на МФК, или назначать ритуксимаб

➤ *Кроме того могут применяться КНИ, внутривенный иммуноглобулин, плазмаобмены (при БПГН), или иммуноадсорбция - у больных не ответивших на другие виды терапии или при непереносимости всех других видов лечения*

➤ *Для достижения полного почечного ответа может потребоваться до двух лет, лишь <30-40% достигают такого эффекта в течение первых 6 месяцев лечения. Перевод на альтернативные схемы лечения рекомендуется в тех случаях, когда не отмечается никакого улучшения в течение 3-4 месяцев, или в течение 6-12 месяцев не развивается частичный ответ, или после 2 лет не достигнут полный ответ*





USPSTF: Keep Screening Pregnant Women For UTIs

CME/CE
TMS Jump-Starts Memory in Older Adults

Scams and Dementia; The Overtreatment Problem; Wellness Programs Tank

CME/CE
High Blood Lead Levels in Nearly 20% of Refugee Kids

WHO: 'Landmark' Malaria Vax Program Launches in Malawi

LATEST MEDICAL NEWS

Meeting Coverage > ACR-SOTA

New Lupus Treatments: Many Ideas, Few Successes

— Field littered with disappointment, but researchers and drugmakers aren't giving up

by [John Gever](#), Managing Editor, MedPage Today
April 07, 2019



CHICAGO -- If development of new therapies for systemic lupus erythematosus appears to be lagging, it's not for want of interest or ideas for treatment targets, a researchers suggested here.

In a 45-minute talk at the American College of Rheumatology [State of the Art Clinical Symposium](#), Richard Furie, MD, of Northwell Health in Great Neck, New York, reviewed efforts to bring new drug therapies to market since the 2011 approval of belimumab (Benlysta) -- most of them unsuccessful.

Related Articles

[Sustained Benefits for Belimumab Plus Standard of Care in SLE](#)

[Low-Income SLE Patients at High Risk for Fracture](#)

[Asthma Drug Explored in SLE](#)



Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat

Andreas Kronbichler ^{a, b, 1}, Biljana Brezina ^{a, 1}, Philipp Gauckler ^b, Luis F. Quintana ^{a, c}, David R.W. Jayne ^{a, d}  

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.03.004>

[Get rights and content](#)

Abstract

- Избегать поздней диагностики
- Добиваться приверженности к лечению
- Методы лечения: высокие дозы КС, смена режима с ЦФ на ММФ и наоборот, добавление ритуксимаба, или ритуксимаба в сочетании с белимумабом; менее убедительны доказательства эффективности плазмаобмена и иммуноадсорбции, ингибиторов кальциневрина и трансплантации стволовых клеток

✓ Treatment Options for Refractory Lupus Nephritis

Hans-Joachim Anders and Falk Hiepe

CJASN April 2019, CJN.03230319; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03230319>

- Необходим консенсус по дефиниции «рефрактерного ВН», чтобы отличать его от других причин отсутствия ответа на терапию или частых обострений, поскольку не всегда дело в том, что иммунная система пациента не отвечает на лекарственную терапию
- Исследование Huang et al 2019 – первое одноцентровое когортное исследование эффективности и безопасности трансплантации стволовых клеток у пациентов с рефрактерным ВН
- Возможно, трансплантация гематopoэтических стволовых клеток может быть приемлемым методом «терапии отчаяния» у пациентов с «рефрактерным ВН», то есть резистентных к стандартной терапии, проводимой согласно международным рекомендациям

- ❑ Новое понимание механизмов возникновения и прогрессирования ВН связано с подтверждением многоступенчатости воспалительного процесса, начинающегося в антихроматиновых антител (а/т к ДНК и нуклеосомам), и достигающего кульминации в виде воспалительного замкнутого круга, важную роль в формировании и поддержании которого играют антитела к С1q компоненту комплемента. Торможение прогрессирования ВН может медиироваться протективными аутоантителами

Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity 2016; 69

- ❑ В настоящее время лечение ВН базируется почти исключительно на оценке гломерулярных повреждений. Вместе с тем, тубулоинтерстициальные повреждения, обусловленные нарушениями адаптивного и врожденного иммунного ответа не менее важны, но в настоящее время мало изучены и недооцениваются. Изучение патогенеза ТИН при СКВ может привести к появлению новых возможностей терапии у пациентов с ВН и неблагоприятным прогнозом

K. Trotter et al. Curr Opin Rheumatol 2016; 28(5):460-467

- ❑ В последние несколько лет проведен ряд исследований с применением таргетных препаратов, воздействующих на адаптивные и врожденные иммунные механизмы. В большинстве этих исследований не были достигнуты первичные конечные точки, тогда как клинический опыт при лечении рефрактерных вариантов за рамками этих исследований мог быть благоприятным. Вероятно, причиной неудач был неадекватный дизайн исследований

Success and failure of biological treatment in systemic lupus erythematosus: A critical analysis. Journal of Autoimmunity 2016

- ❑ Нет четких рекомендаций по оптимальной продолжительности поддерживающей терапии. Отмена терапии возможна лишь в отдельных случаях, если длительность ПТ составляет не менее 5 лет, а продолжительность полной ремиссии ВН – не менее 3 лет. При отмене иммуносупрессантов для поддержания ремиссии целесообразно применение антималярийных препаратов

Remission and withdrawal of therapy in lupus nephritis. Journal of nephrology 2016; 29(4)

- ❑ Ритуксимаб – идут клинические исследования Rituxlup и Ring, роль препарата по прежнему не определена
- ❑ Белимумаб – эффективен в отношении снижения протеинурии, идет клиническое исследование BLISS-LN
- ❑ Анифролумаб – клиническое исследование TULIP
- ❑ Обинутузумаб – клиническое исследование NCT02550652
- ❑ **Мультитаргетная терапия:** Такролимус+ММФ+стероиды vs стандартная терапия (ЦФ+стероиды)
 - Мультитаргетная терапия индукционная: ответ на терапию 83,5% vs 63,0%, полных ремиссий 45,9% vs 25,6%
 - Мультитаргетная терапия индукционная: серьезные осложнения 7,2% vs 2,8%
Liu ZH, et al. Ann Intern Med 2015; 162: 18-26
 - Мультитаргетная терапия поддерживающая: обострений 5,4% vs 7,6%
 - Мультитаргетная терапия поддерживающая серьезные осложнения: 16,4% vs 44,4%

Zhang H, et al. J Am Soc Nephrol 2017

- ❑ Редукция дозы преднизолона

Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis

Fatma Alshaiki¹ , Elaf Obaid² , Abdulqader Almuallim² , Rabab Taha³ , Hadeel El-haddad³ ,
Hani Almoallim^{2,3,4} 

Abstract

Objective: Conventional treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis (LN) is associated with damage accrual, hence increased morbidity rate. Off-label use of rituximab (RTX) has shown significant promise in this patient group; however, data are still controversial. We aimed to analyze the outcomes of RTX therapy in refractory lupus using a meta-analysis approach.

Methods: Electronic search of the medical literature was conducted using a combination of relevant

- Применение ритуксимаба обеспечивает значительную клиническую эффективность при благоприятном профиле безопасности у пациентов с СКВ и ВН, рефрактерным к конвенциональной терапии
- Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования, чтобы подтвердить применение ритуксимаба как варианта стандартной терапии




ORCID iDs of the authors:
FA. 0000-0001-9446-7127;
E.O. 0000-0001-6863-2862;
A.A. 0000-0002-3628-0687;
R.T. 0000-0002-2596-3079;
H.E. 0000-0002-3001-8557;
H.A. 0000-0003-2582-8317.

Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis

Tianbiao Zhou,¹ Shujun Lin,¹ Shen Yang,² and Wenshan Lin¹

• Author information • Copyright and License information [Disclaimer](#)

Abstract

Go to: 

Background

The purpose of this study was to detect the efficacy and safety of tacrolimus (TAC) in induction therapy of patients with lupus nephritis.

Methods

Associated studies were extracted from the PubMed and the Cochrane Library on July 10, 2018, and applicable investigations were pooled and analyzed by meta-analysis. Data on complete remission (CR), total remission (TR; complete plus partial remission), proteinuria levels, urine erythrocyte number, albumin, glomerular filtration rate, negative rate of ds-DNA, C₃ levels, C₄ levels, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLE-DAI), etc, were extracted and pooled using RevMan 5.3.

Results

In the therapeutic regimen of TAC + glucocorticoids (GC) vs cyclophosphamide (CYC) + GC, the results indicated that the TAC group had high values of CR, TR, albumin, and negative rate of ds-DNA, and low values of proteinuria levels and SLE-DAI when compared with those in CYC group (all $P < 0.05$). In the therapeutic regimen comprising TAC + GC vs mycophenolate mofetil (MMF) + GC, the results indicated that the difference of CR, TR, proteinuria levels, and albumin between TAC group and MMF group were not significant (all $P > 0.05$). In the therapeutic regimen comprising TAC + MMF + GC vs CYC + GC, multitarget therapy group showed higher values of CR, TR, urinary protein decline, and rise of serum albumin when compared with CYC group (all $P < 0.05$).

Conclusion

TAC is an effective and safe agent in induction therapy of patients with lupus nephritis.

Keywords: tacrolimus, lupus nephritis, complete remission, CR, total remission, TR, meta-analysis

Роль такролимуса в лечении волчаночного нефрита

- Эффективный иммуносупрессивный препарат
- Важная роль в снижении протеинурии, связанной с повреждением подоцитов
- Безопасен при беременности (и лактации) в отличие от ММФ (который противопоказан)
- Лекарственные взаимодействия?
- Выбор оптимальной группы пациентов для лечения/длительность лечения?
- Предотвращение/раннее выявление побочных эффектов (в особенности нефротоксичности, которая может быть субклинической)
- Избегать избыточной иммуносупрессии – роль как стероид-сберегающего препарата?

Кортикостероиды в лечении ВН

- Эффективны в сочетании с иммуносупрессантами
- Метилпреднизолон в/в – возможность снизить дозу кортикостероидов внутрь при этом увеличив эффективность лечения?
- Наступило время снижать нагрузку кортикостероидами?

Уменьшение дозы кортикостероидов

- Исследование MyLupus – ВН III/IV и V класс
- Все пациенты получали метилпреднизолон в/в по 500 мг х 3 раза
- Доза 45-50 мг/сутки.....5-10 мг/сутки vs 22,5-25 мг/сутки.....2,5-5 мг/сутки + МФ
- Снижение активности по индексам BILAG SLEDAI одинаковое

Zeher M, et al. Lupus 2011; 20: 1484-93

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

Brad H. Rovin¹, Neil Solomons², William F. Pendergraft III³, Mary Anne Dooley³, James Tumlin⁴, Juanita Romero-Diaz⁵, Lidia Lysenko⁶, Sandra V. Navarra⁷, and Robert B. Huizinga²; for the AURA-LV Study Group⁸

CRR at week 24: 32.6% in the low-dose, 27.3% in the high-dose, and 19.3% in the placebo. The significantly greater CRR persisted at 48 weeks compared to placebo

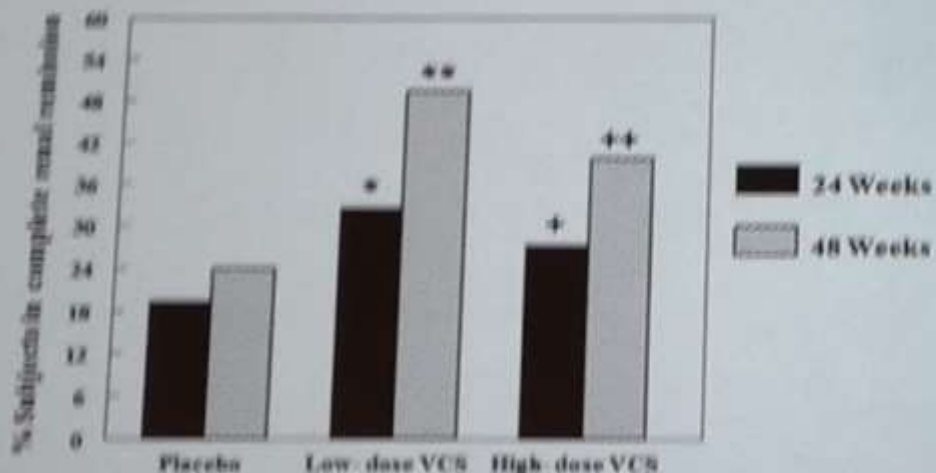


Figure 2 | Complete renal remission at 24 and 48 weeks for the full analysis set. VCS, voclosporin. * $P = 0.046$, ** $P < 0.001$, + $P = 0.20$, ++ $P = 0.026$ versus placebo.

Исследование AURORA – воклоспорин в сочетании с ММФ и малыми дозами кортикостероидов более эффективен, чем только ММФ и кортикостероиды