

Современные принципы ведения волчаночного нефрита

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Москва

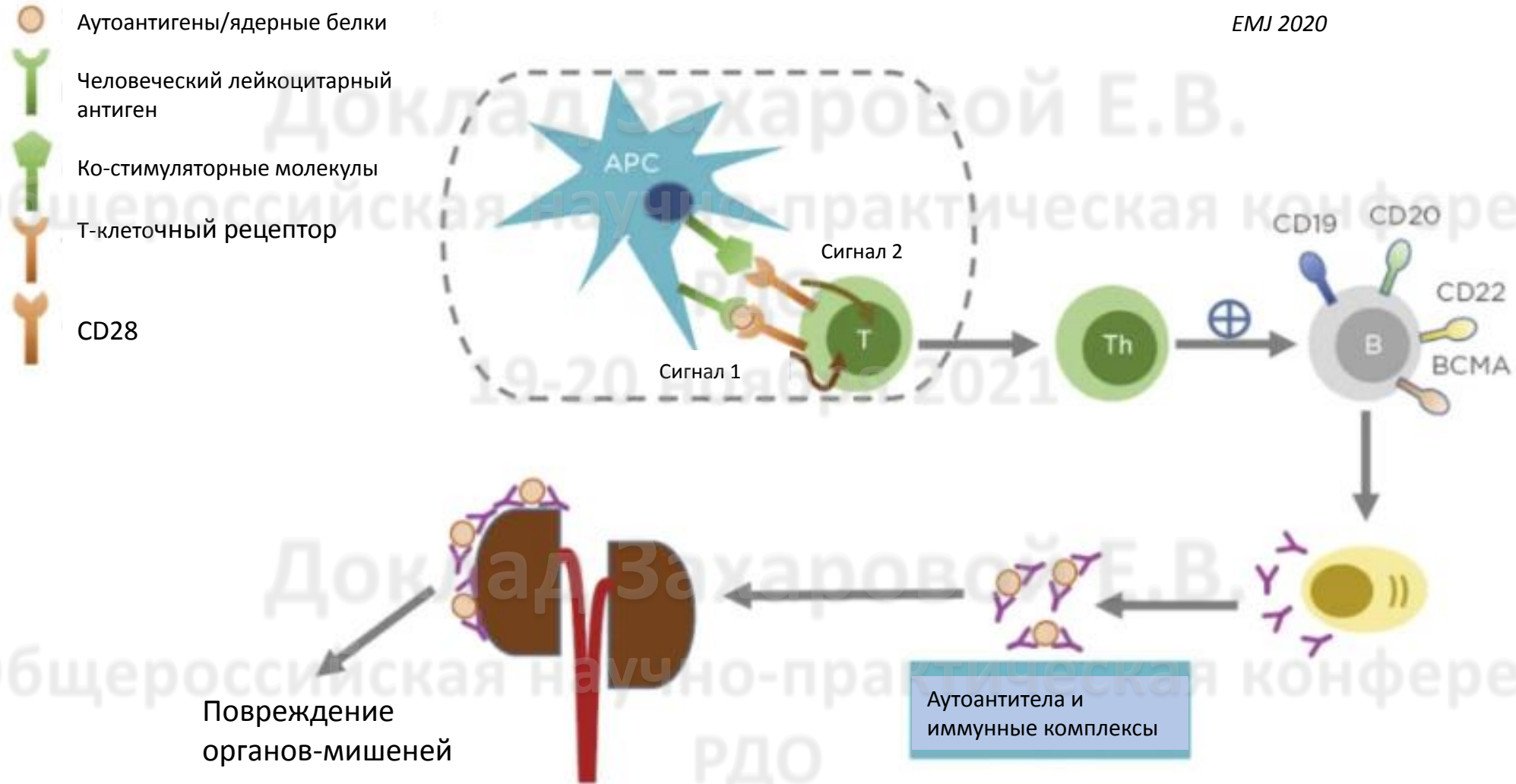
19 ноября 2021

Е.В. Захарова



Патогенез СКВ

EMJ 2020



Антиген-представляющие клетки (дендритные) захватывают ауто-пептиды и ядерные белки и мигрируют в лимфоузлы, где созревают. Зрелые дендритные клетки взаимодействуют и активируют наивные Т-клетки в лимфоузлах посредством сигнала 1 (человеческий лейкоцитарный антиген: взаимодействие аутоантигенный комплекс – Т-клеточный рецептор) и сигнала 2 (взаимодействие ко-стимуляторная молекула - CD28). Активированные Т-клетки становятся эффекторными клетками, т.н. Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Эффекторные клетки способствуют дифференциации В-клеток до плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела. В результате формируются иммунные комплексы, депозиция иммунных комплексов в тканях, в том числе почек, ведет к повреждению органов.

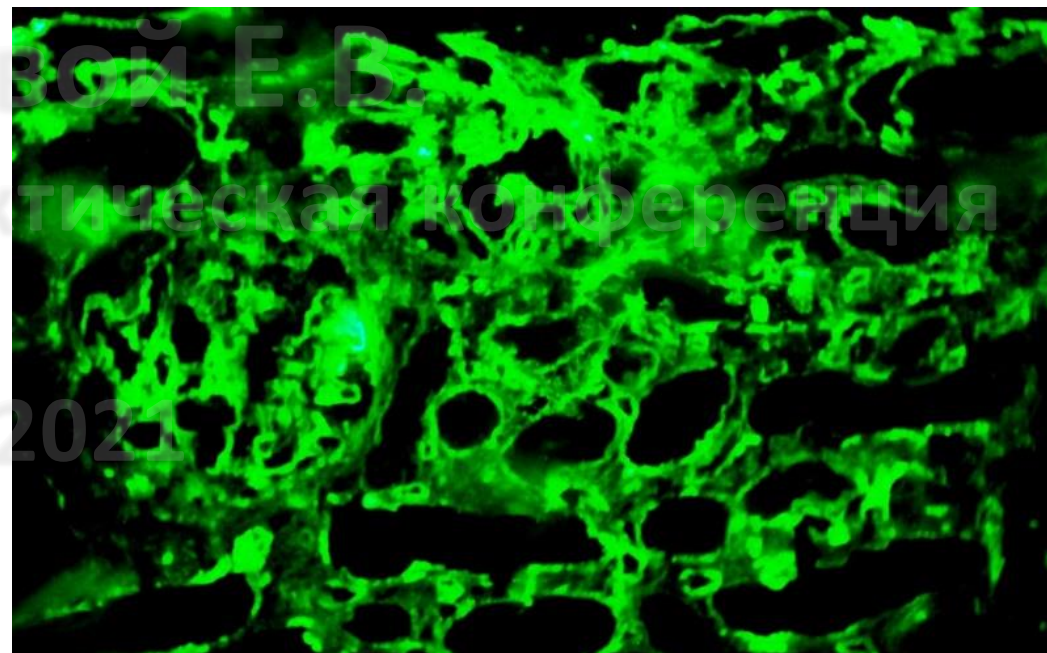
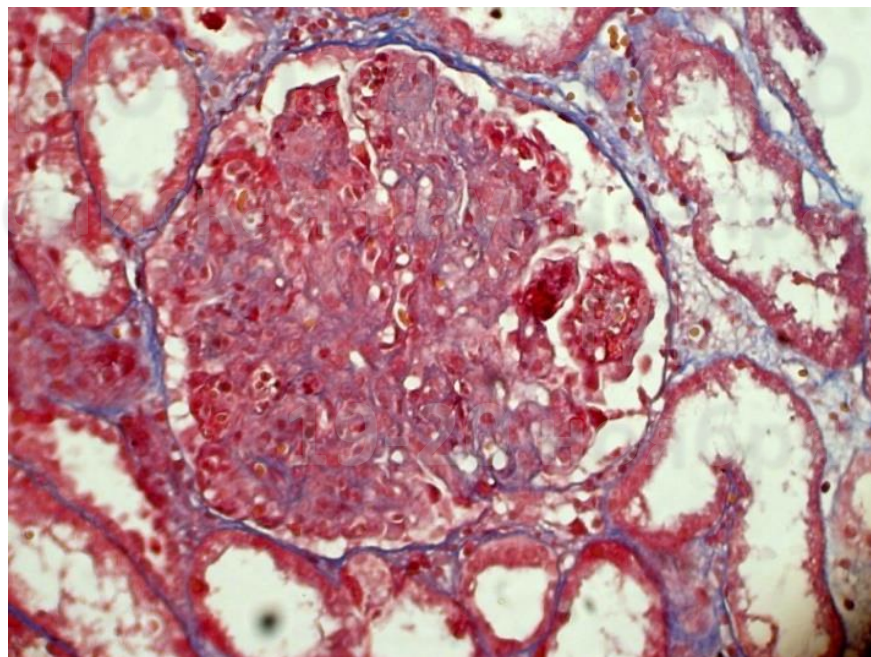
- Волчаночный нефрит является одним из наиболее частых (до 60% пациентов) и тяжелых проявлений СКВ, и в отсутствие незамедлительного и эффективного лечения может привести к быстрому снижению функции почек
- Даже в наше время, несмотря на применение фармакологических и нефармакологических видов лечения у 5-20% пациентов в течение 10 лет от момента установки диагноза развивается тХПН

Nat Rev Dis Primers 2020;6:7.

Autoimmun Rev 2011;10:655-63.

Arthritis Rheum 2004;50:3934-40.

Kidney Int 2016;89:1337-45



- Более чем у 50% больных с СКВ ВН развивается в течение первого года от момента установки диагноза
- Более чем у 80% больных с СКВ ВН развивается в течение 5 лет от момента установки диагноза
- У 75% больных поражение почек возникает на фоне развёрнутой клинической картины болезни с высокой иммунологической активностью

Lupus 2005;14:890-895

Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(5):825-835.



Неблагоприятные факторы развития ВН

Клинические	Серологические
Афроамериканское или латиноамериканское происхождение	АФС или носительства аФЛ
Мужской пол	Персистирующая гипокомплементемия
Дебют в детстве	Высокие титры антител к ДНК
Поражение ЦНС	Высокие титры анти-C1q антител

Kidney Int 2019;95:281-295.

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	Прокальцитониновый тес	<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 МРO	<input type="text"/>	0,0-5,0 Ед/мл
АТ к гл мус (ASMA)	<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 АГ 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/ОН	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	антитела к МCV	<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 АГ миокарда	<input type="text"/>	< 1/10	АТ к баз. мемб. клуб. почки	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Паратгормон	<input type="text"/>	15,0-65,0 пг/мл	АТ к митохонд. (AMA-M2)	<input type="text"/>	0,0-10,0 Ед/мл
Витамин D3-25/ОН	<input type="text"/>	>30,0 нг/мл	АТ к циркул. нуклеос.	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антитела к SLA/LP	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к гистонам	<input type="text"/>	0,0-40,0 Ед/мл
Антитела к LC1	<input type="text"/>	< 12,0 МЕ/мл	антитела к МCV	<input type="text"/>	0,0-20,0 Ед/мл
Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text"/>		антитела к с1q	<input type="text" value=">100"/>	0,0-10,0 Ед/мл
			Антинукл АТ (Нер-2)	<input type="text"/>	< 1/160

Клинические проявления волчаночного нефрита

Симптоматика	Частота
Протеинурия	100%
Протеинурия нефротического уровня/нефротический синдром	50%
Микрогематурия	80%
Макрогематурия	<5%
Эритроцитарные цилиндры	30%
Другие клеточные цилиндры	30%
Почечная недостаточность	60%
Быстропрогрессирующее нарушение функции почек	15%
Артериальная гипертензия	30%
Канальцевые нарушения	70%

Классификационные критерии СКВ ACR и EULAR

Клинические домены	Баллы	Иммунологические домены	Баллы
Конституциональный домен Лихорадка	2	Домен антифосфолипидных антител Антитела к кардиолипину IgG >40 GPL или к β 2ГП1 >40 Ед или волчаночный антикоагулянт	2
Кожный домен Алопеция без образования рубцов Язвы полости рта Подострая кожная или дискоидная волчанка Острая кожная волчанка	2 2 4 6	Домен белков комплемента Низкий С3 или низкий С4 Низкий С3 и низкий С4	3 4
Артритический домен Синовиит как минимум 2 суставов, или болезненность не <2 суставов, или утренняя скованность не < 30 минут	6	Домен высокоспецифичных антител Антитела к двуспиральной ДНК Анти Sm антитела	6 6
Неврологический домен Делирий Психоз Судороги	2 3 5	<ul style="list-style-type: none"> • Все пациенты с СКВ должны иметь титр антиядерных антител Her2 не менее 1:80 (или эквивалентный положительный тест) • В дополнение к этому, пациент должен набрать на менее 10 баллов по указанным критериям • Критерий не учитывается, если ему имеется объяснение, более вероятное, чем наличие СКВ • Для присвоения баллов достаточно выявления критерия однократно, и не обязательно одновременно с другими критериями • Необходимо, чтобы хотя бы один из критериев был клиническим • Если имеется несколько критериев из одного домена, учитывается только тот, который соответствует наибольшему количеству баллов 	
Домен серозитов Выпот в плевральных полостях или перикарде Острый перикардит	5 6		
Гематологический домен Лейкопения Тромбоцитопения Аутоиммунный гемолиз	3 4 4		
Почечный домен Протеинурия >0,5 г/сутки Класс II или V волчаночного нефрита Класс III или IV волчаночного нефрита	4 8 10		



Роль биопсии почки в диагностике и лечении ВН

Клинические данные не всегда коррелируют с выраженностью и тяжестью повреждения почек, поэтому биопсия почки остается необходимой для подтверждения диагноза, оценки индексов активности и хронизации и определения тактики лечения и прогноза

Kidney International (2021) 100, S1–S276

Для своевременного начала или оптимизации лечения биопсия должна быть выполнена так быстро, как это только возможно, желательно до начала лечения, если к ней нет противопоказаний

Противопоказаниями к выполнению биопсии почки являются тяжелая анемия, выраженная тромбоцитопения, гипокоагуляция, психоз, наличие единственной почки и отказ пациента

Kidney Int Suppl 2012; 2:139-274.

Ann Rheum Dis 2012;71(11):1771-1782.

Arch Rheumatol 2017;33(1):17-25

Риск тХПН у пациентов с установленным за 6 месяцев до биопсии поражением почек составляет 47/1000 пациенто-лет, по сравнению с 14/1000 у тех, кому биопсия выполняется в более ранние сроки

J Rheum 2006; 33:1563

19-20 ноября 2021

Treat-to-target

Рекомендация 6. Раннее выявление поражения почек

Задержка в диагностике (осуществяемой с помощью биопсии почки), и отсроченное начало терапии ассоциировано с повышенным риском обострений и тХПН

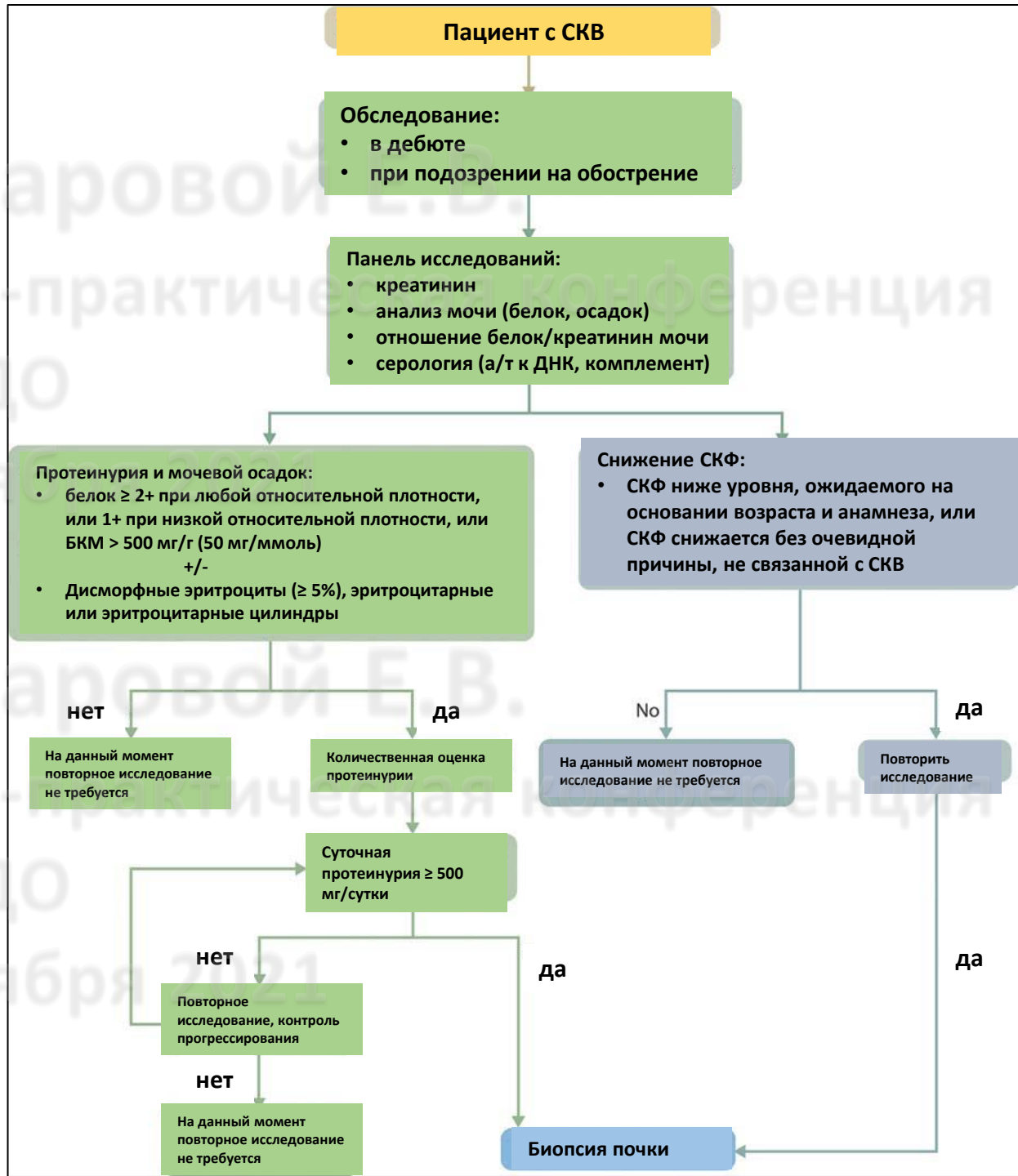
Обновленные рекомендации KDIGO по гломерулярным болезням 2021

Практический совет 10.1.1:

Подход к диагностике поражения почек при СКВ

Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:958-967

Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S276



Классификация ВН 2003 (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 (А) и/или хронический (С) (сегментарная эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, возможны участки некроза и полулуния)
IV	Диффузный (> 50% клубочков) пролиферативный с сегментарными (S) или глобальными (G) изменениями, А, А/С, С (эндокапиллярная пролиферация, субэндотелиальные депозиты, проволоочные петли, кариорексис, некрозы, полулуния)
V	Мембранозный (субэпителиальные депозиты)+/- изменения III или IV класса
VI	Склерозирующий (> 90% клубочков)

Клинические проявления поражения почек в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями, причем не только с ВН, но и с другими вариантами повреждения

Корреляции клинических проявлений и морфологического класса ВН

Класс I	Клинические проявления как правило отсутствуют
Класс II	Микрогематурия, умеренная протеинурия. НС и нарушение функции почек не наблюдаются
Класс III	Микрогематурия и протеинурия у большинства. Могут наблюдаться НС и нарушение функции почек
Класс IV	Микрогематурия и протеинурия у большинства. Нередко наблюдаются НС, артериальная гипертензия и нарушение функции почек
Класс V	Протеинурия, часто нефротического уровня, возможна микрогематурия. Нарушение функции почек обычно не наблюдается
Класс VI	Почечная недостаточность, артериальная гипертензия. Часто протеинурия и микрогематурия

*Kidney Int 2019;95:281-295
J Am Soc Nephrol 2012;23:149-154
Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(5):825-835.*

Биопсию почки следует выполнять в случаях небольшой протеинурии при наличии активного мочевого осадка

Биопсия почки у 38 пациентов с СКВ с нормальной функцией почек, гематурией и протеинурией < 0,5 г/сутки

<u>Класс</u>	<u>% пациентов</u>
II	5
III	39
IV	47
V	8

Mavaragani et al. Medicine (Baltimore) 2015

Гистологические параметры	Протеинурия <0,5 г/сут (46 больных)	Протеинурия ≥0,5 г/сут (176 больных)	значение p
Класс			
II	5 (10,9)	0	-
III	14 (30,4)	18 (10,2)	0.002
IV	21 (45,7)	135 (76,7)	0.0001
V	2 (4,3)	3 (1,7)	-
III/IV + V	4 (8,7)	19 (10,8)	-
VI	0	1 (0,6)	-
Индекс активности	6 (0-14)	9 (1-21)	< 0.0001
Индекс хронизации	2 (0-4)	3 (0-8)	< 0.0001

Биопсия почки у 222 пациентов с ВН
У всех пациентов имелась протеинурия и/или активный мочевого осадок

Клинические проявления поражения почек в большинстве случаев коррелируют с морфологическими изменениями, причем не только с ВН, но и с другими вариантами повреждения

Корреляции клинических проявлений и морфологического класса ВН

Класс I	У ряда пациентов с ВН I/II классов возможно развитие протеинурии нефротического уровня/нефротического синдрома как следствие волчаночной подоцитопатии
Класс II	
Класс III	Быстро прогрессирующее снижение функции почек может наблюдаться не только при ВН III/IV классов с полулуниями, характеризующими почечный васкулит в рамках СКВ, но и при сочетании любого класса ВН с сосудистыми поражениями, включая иммунокомплексную волчаночную васкулопатию и тромботическую микроангиопатию – при вторичном АФС, вторичной ТТП и вторичном ГУС
Класс IV	
Класс V	Возможно сочетание V класса с III/IV классом
	Канальцевые нарушения могут быть следствием иммунокомплексного тубулоинтерстициального нефрита в рамках СКВ

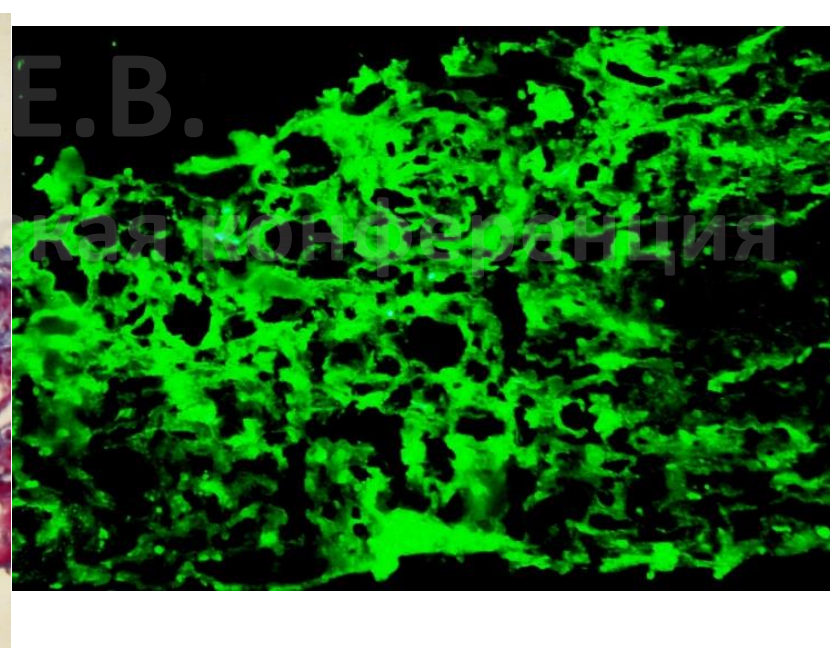
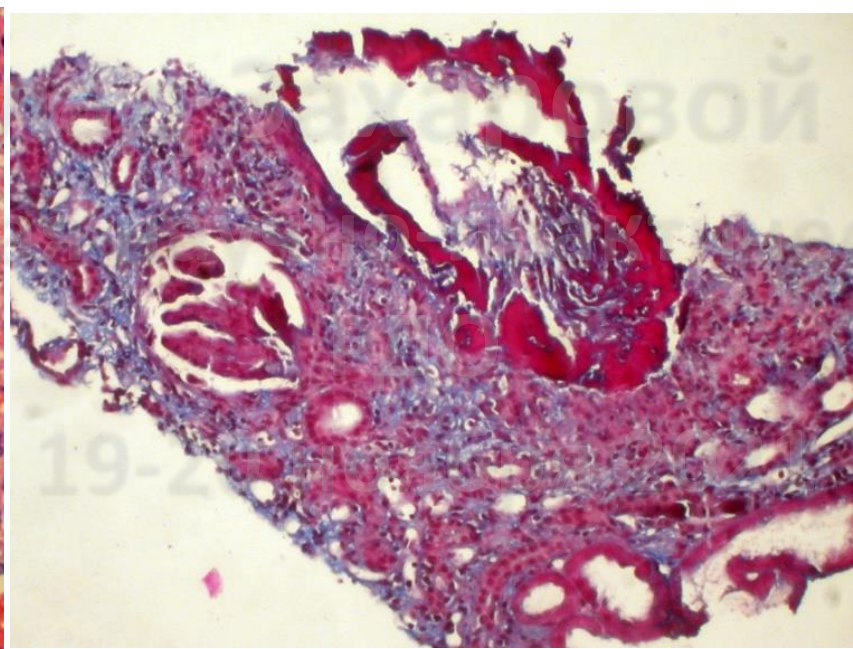
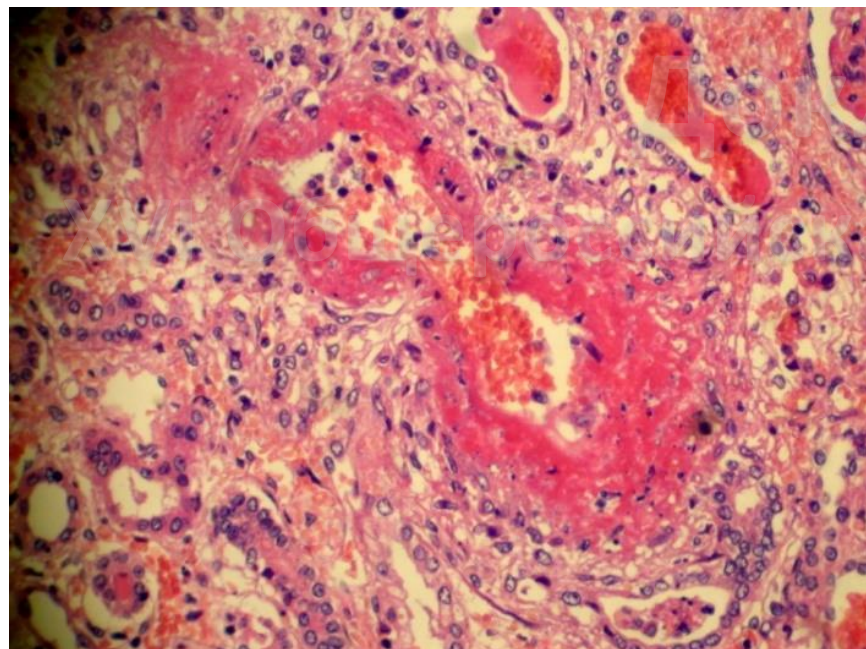
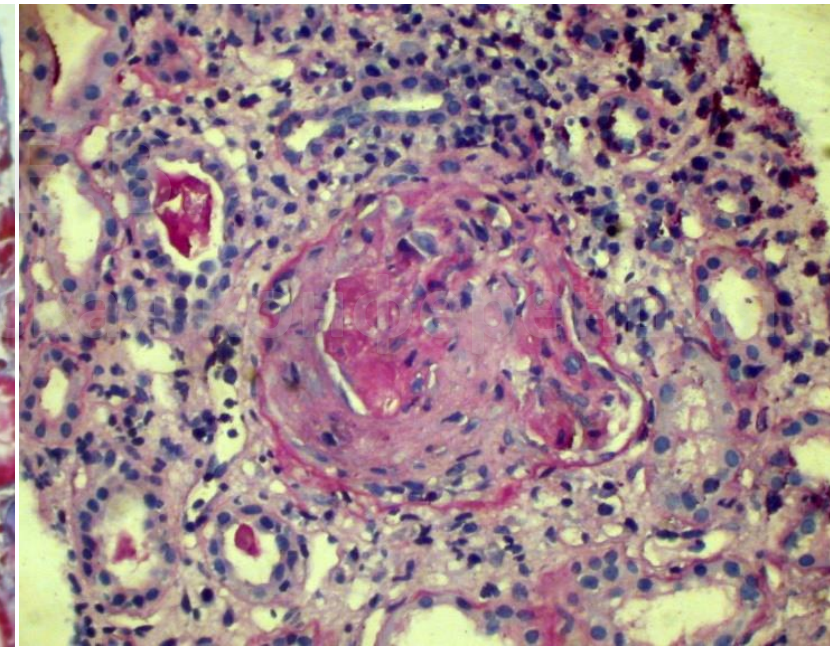
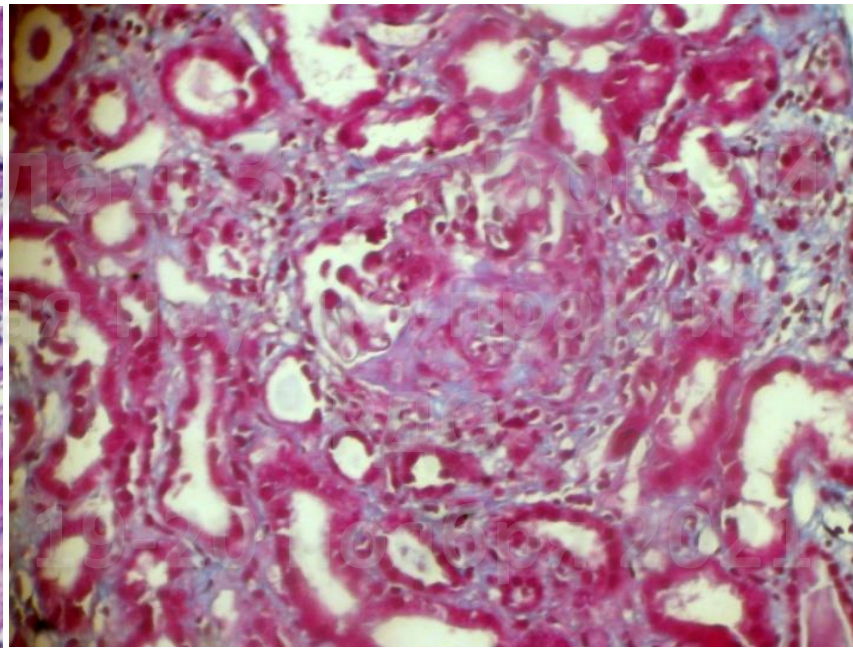
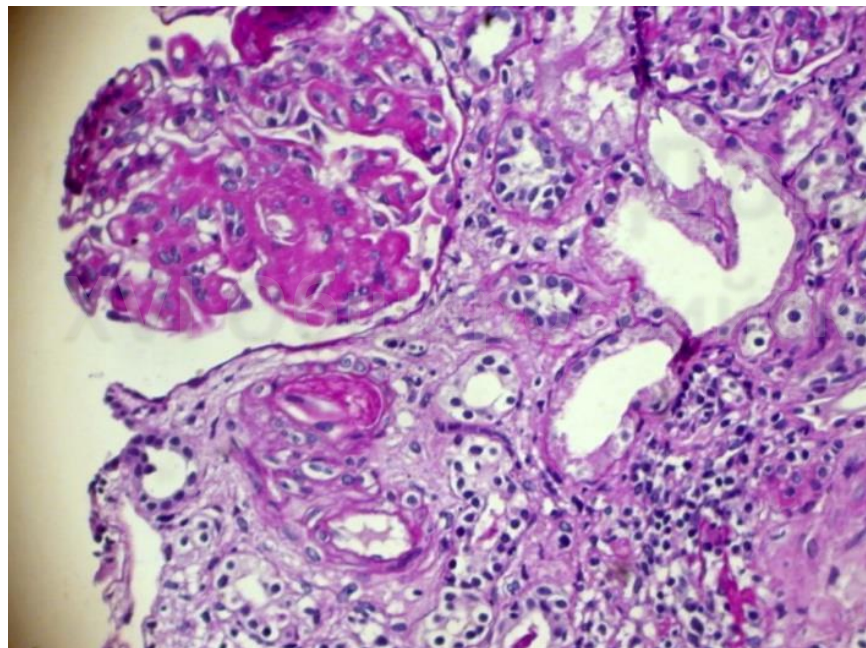
19-20 ноября 2021

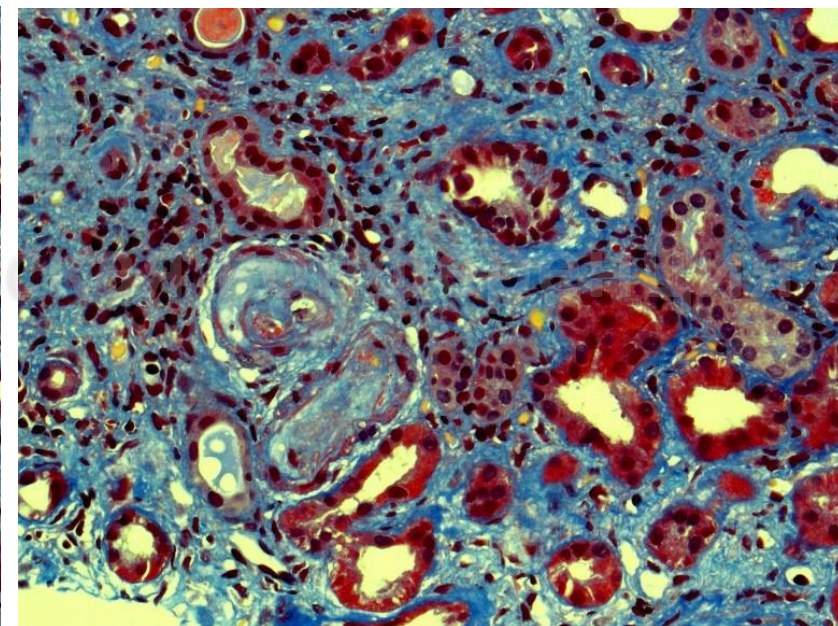
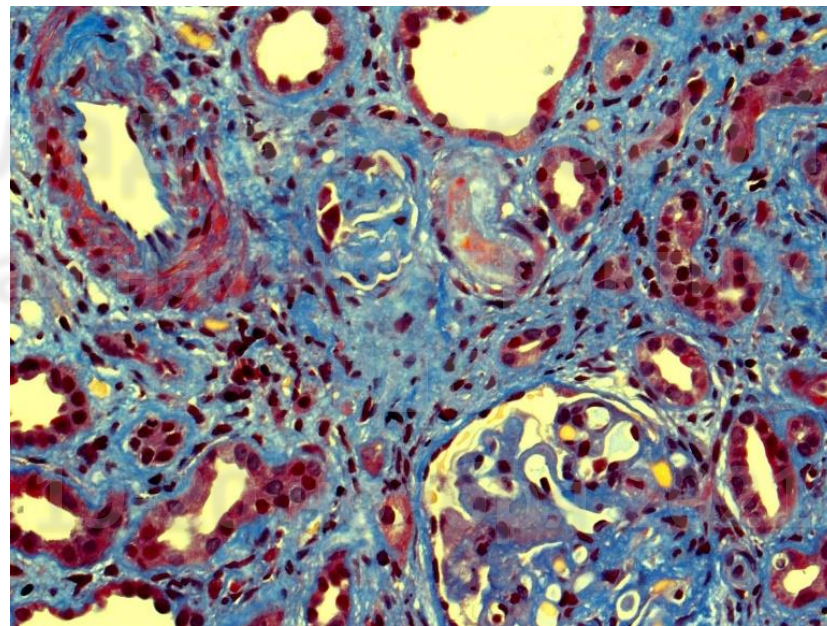
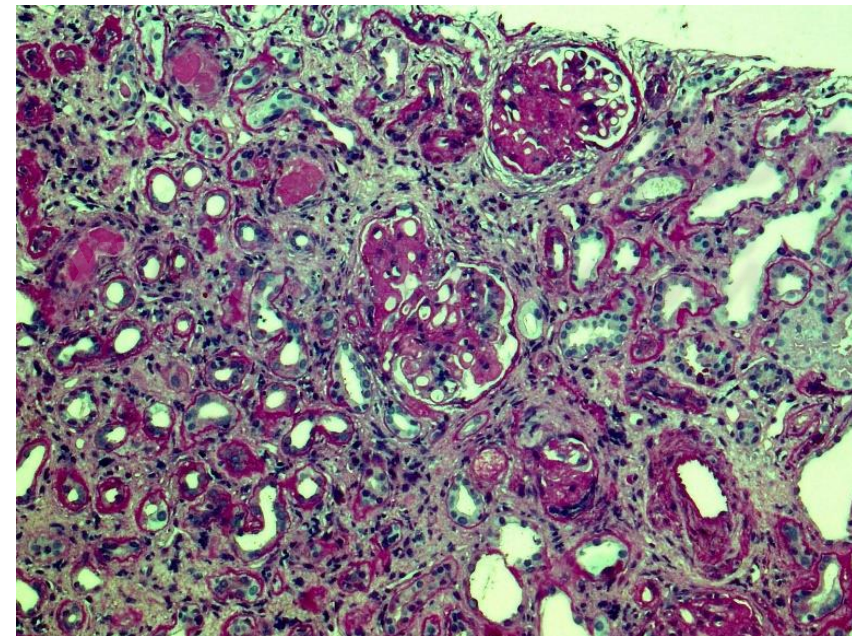
Kidney Int 2019;95:281-295

J Am Soc Nephrol 2012;23:149-154

Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(5):825-835.

Компоненты индекса активности	Шкала	Расчет индекса активности	
		Выраженность повреждения	Баллы
Эндокапиллярная гиперклеточность	0-3	Нет	0
Нейтрофилы и/или кариорексис	0-3	Менее 25%	1
Фибриноидный некроз	(0-3) x 2	25-50%	2
Отложения гиалина (проволочные петли/гиалиновый тромбы)	0-3	Более 50%	3
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния	(0-3) x 2		
Интерстициальное воспаление(лейкоциты в интерстиции)	0-3		
	Всего 0-24		
Показатели хронизации по NIH	Шкала	Расчет индекса хронизации	
		Выраженность повреждения	Баллы
Гломерулосклероз (глобальный или сегментарный)	0-3	Менее 10%	0
Фиброзные полулуния	0-3	10-25%	1
Атрофия канальцев	0-3	25-50%	2
Фиброз интерстиция	0-3	Более 50%	3
	Всего 0-12		
Другие изменения, не включенные в индексы активности и хронизации			
<p>Распластывание отростков подоцитов (волчаночная подоцитопатия)</p> <p>Коллабирующая волчаночная гломерулопатия</p> <p>Сосудистые изменения (артериосклероз, сосудистые не-воспалительные иммунокомплексные депозиты, тромботическая микроангиопатия, не-воспалительный некротизирующий васкулит, истинный почечный васкулит)</p>			





Доклад Захаровой Е.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО

19-20 ноября 2021

Определения ответа на терапию ВН

Полный ответ	<ul style="list-style-type: none">• Снижение протеинурии - соотношение белок/креатинин мочи $<0,5\text{г/г}$ ($<50\text{мг/ммоль}$) в суточной моче• Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10\text{-}15\%$ от исходного уровня)• В течение 6-12 месяцев от начала терапии, но может потребоваться более 12 месяцев
Частичный ответ	<ul style="list-style-type: none">• Снижение протеинурии как минимум на 50% и до $<3,0\text{г/г}$ (300мг/ммоль) в суточной моче• Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10\text{-}15\%$ от исходного уровня)• В течение 6-12 месяцев от начала терапии,
Отсутствие ответа	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствие полного или частичного ответа в течение 6-12 месяцев от начала терапии

Доклад Захаровой Е.В.

- Протеинурия является главным биомаркером для волчаночного нефрита
- Снижение уровня протеинурии в течение первых 3, 6 или 12 месяцев ассоциировано с благоприятными отдаленными исходами ВН
- Снижение протеинурии до 0,7-0,8 г/сутки является предиктором сохранения уровня креатинина $<1,0$ мг% через 7 лет

Arthritis Rheumatol 2015;67:1305–13
Lupus Sci Med 2015;2:e000123.
RMD Open 2020;6:e001263.

РДО
19-20 ноября 2021

Неблагоприятные факторы отдаленного почечного прогноза

На момент установки диагноза

Клинические

- Нарушение функции почек
- Артериальная гипертензия
- Старший возраст

Гистологические

- III/IV класс
- Большое количество полулуний
- Высокие индексы активности и хронизации
- Интерстициальный фиброз/атрофия канальцев >25%
- Тромботическая микроангиопатия

RMD Open 2020;6:e001263.

Дальнейшее течение

Клинические

- Отсутствие полного ответа на терапию
- Персистирующая активность ВН
- Обострения ВН

Гистологические

- Сохраняющиеся признаки активности несмотря на полный клинический ответ
- Прогрессирующий гломерулосклероз
- Прогрессирующие интерстициальный фиброз/атрофия канальцев

Lupus Sci Med 2014;1:e000018.

Am J Nephrol 2016;44:439-46

Nephrol Dial Transplant 2017;32:1338-44.

Kidney Int 2018;94:788-94.

Arthritis Rheumatol. September 17 2018.

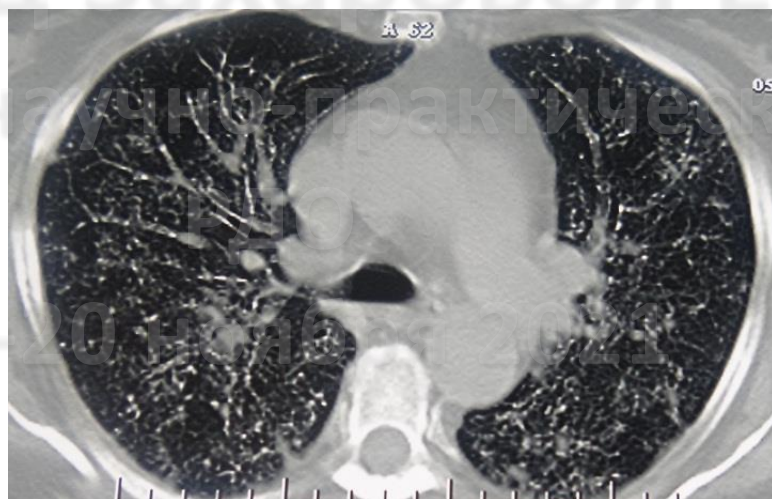
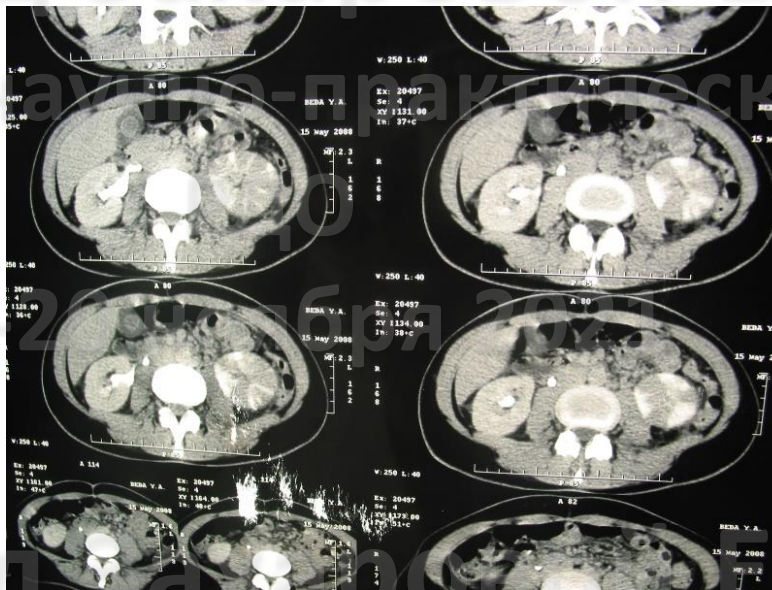
RMD Open 2020;6:e001263.

Неблагоприятные факторы отдаленного почечного прогноза

Помимо факторов, непосредственно обусловленных ВН, для почечного прогноза имеют значение:

- Общее течение СКВ, в т.ч. проявления антифосфолипидного синдрома
- Лекарственная нефротоксичность (НПВС, антибактериальные препараты)
- Побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, вызывающие повреждение почек
 - ✓ ожирение
 - ✓ сахарный диабет
 - ✓ дислипидемия
 - ✓ инфекционные осложнения

Ann Rheum Dis 2020;79(6):713-723.



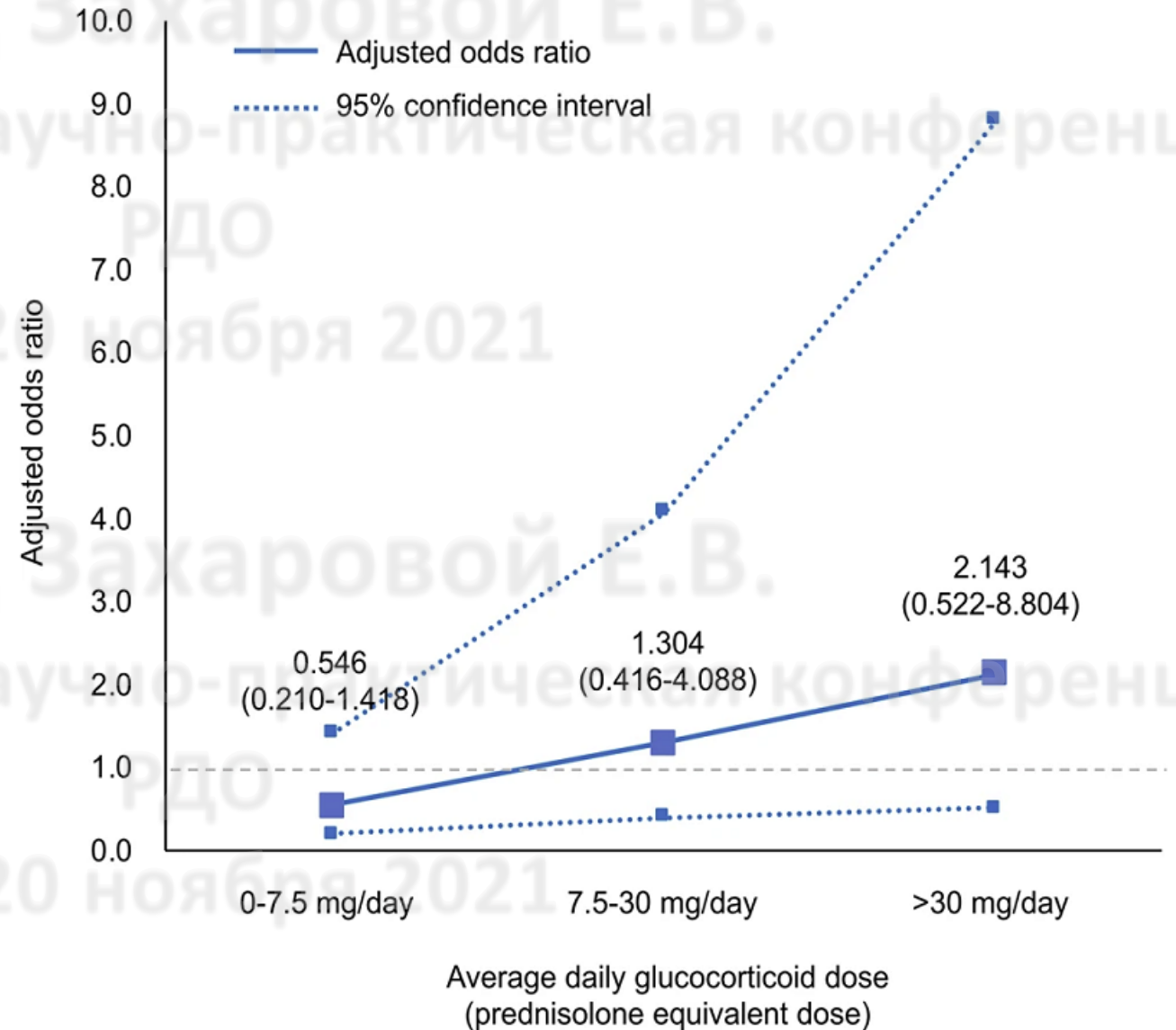
Treat-to-target

Основной принцип 2.

Целью лечения СКВ является длительная выживаемость, предотвращение органических повреждений, оптимизация связанного со здоровьем качества жизни - за счет контроля активности заболевания и минимизации коморбидности и лекарственной токсичности

Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73:958-967

Риск серьезных инфекционных осложнений в зависимости от дозы глюкокортикоидов у пациентов с СКВ



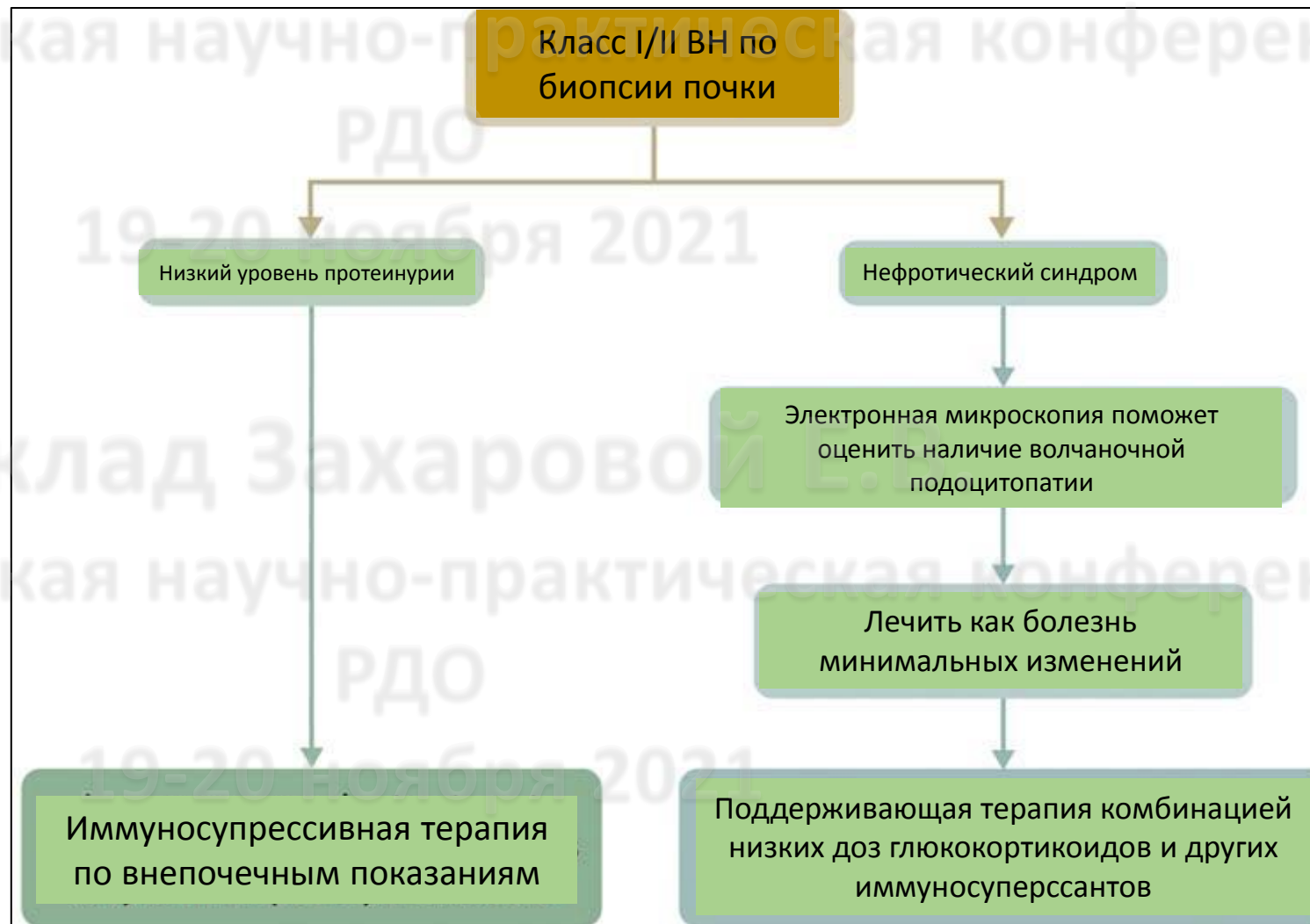
Sci Rep 2019;9:9704.

Рекомендации KDIGO по гломерулярным болезням 2021

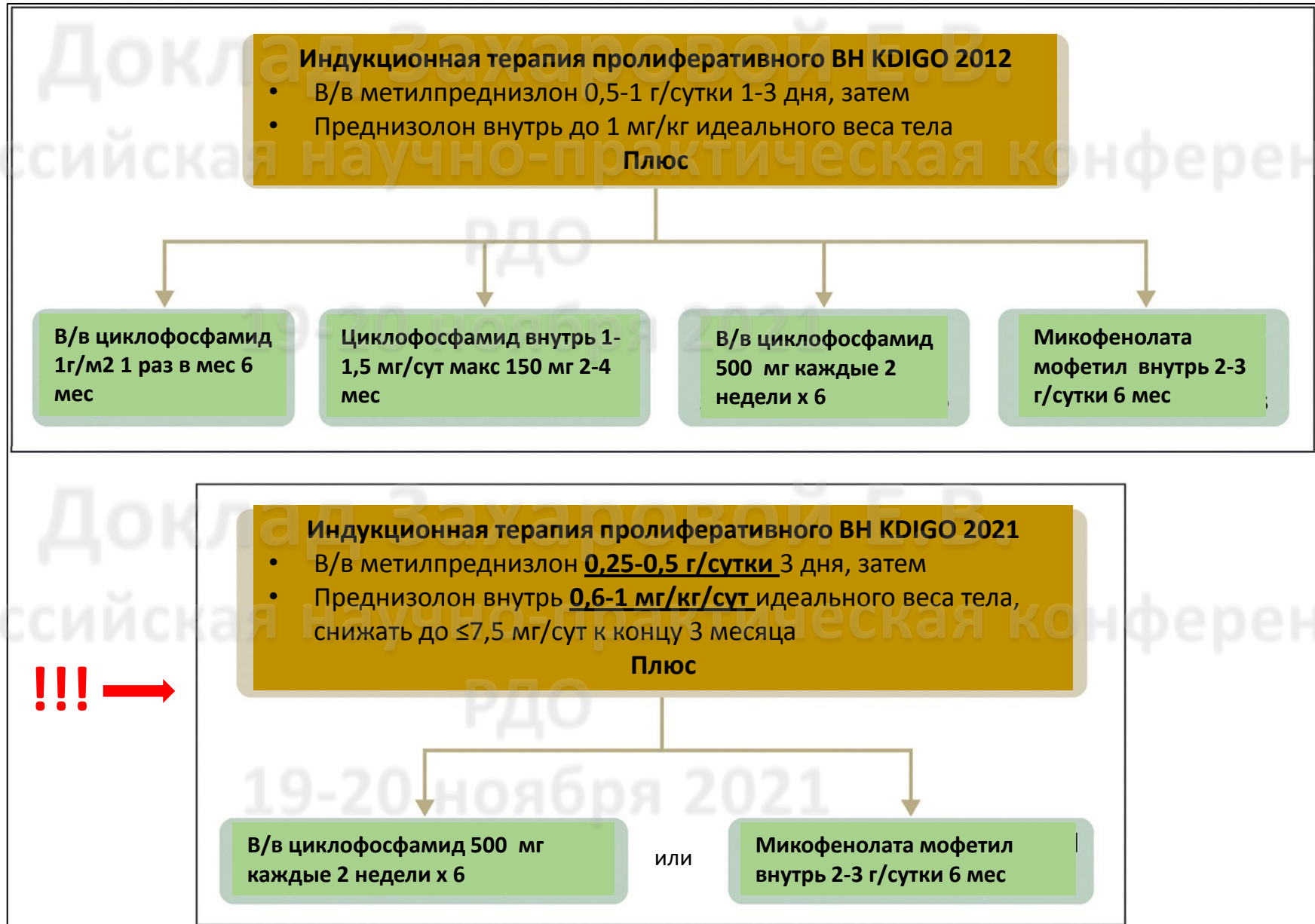
Рекомендация 10.2.1.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с СКВ, включая пациентов с ВН гидроксихлорохином или эквивалентными противомаларийными препаратами при отсутствии противопоказаний (1С)

Практический совет 10.2.2.1:

Подходы к иммуносупрессивной терапии у пациентов с ВН класса I/II

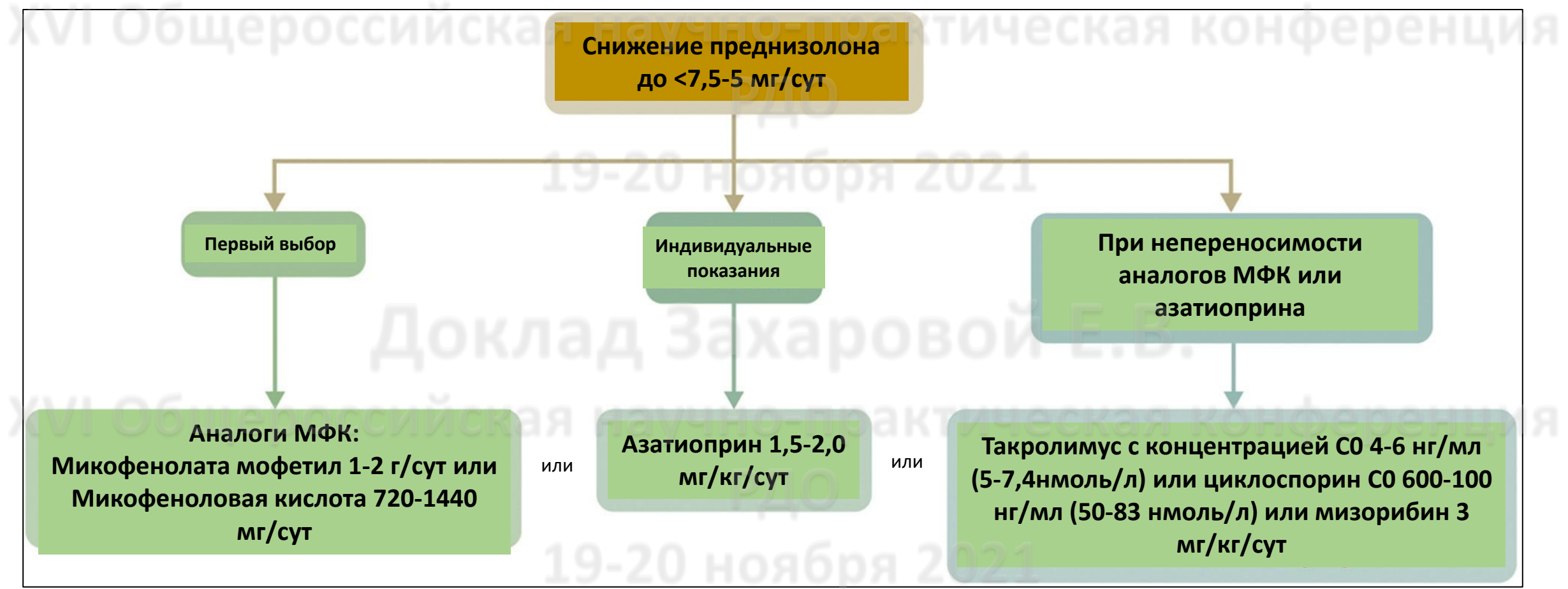


Рекомендация 10.2.3.1.1: Мы рекомендуем пациентам с активным ВН класса III или IV с мембранозным компонентом или без него проводить инициальную терапию глюкокортикоидами в сочетании с низкими дозами циклофосфамида внутривенно или с аналогами МФК (1В).



Рекомендация 10.2.3.2.1: По завершении инициальной терапии мы рекомендуем пациентам с ВН III/IV класса последующую терапию аналогами МФК (1В)

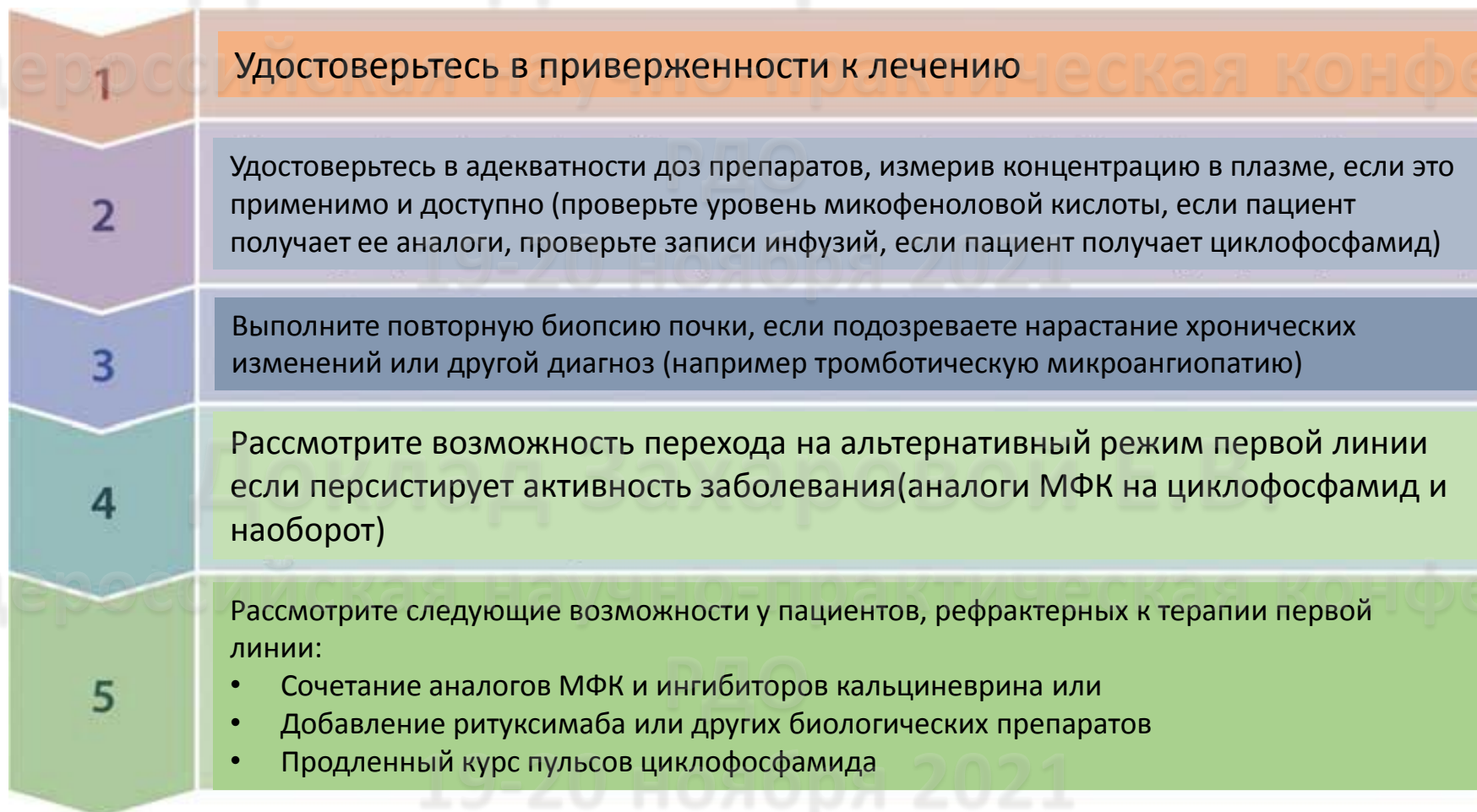
Доклад Захаровой Е.В.



Практический совет 10.2.4.1: Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым классом V ВН



Практический совет 10.2.4.2.1: Алгоритм подхода к пациентам с неудовлетворительным ответом на терапию



- ❑ Результаты клинических исследований 2 и 3 фазы не продемонстрировали преимуществ в эффективности при применении таргетных анти-B-клеточных препаратов (ритуксимаб, окрелизумаб), ко-стимуляторной блокады (абатасепт), или моноклональных антител к интерлейкину-6, при их добавлении к стандартной инициальной терапии глюкокортикоидами и ММФ либо циклофосфамидом
- ❑ Исследование 2 фазы показало, что у взрослых пациентов с активным пролиферативным ВН, получавших лечение аналогами МФК и глюкокортикоидами, добавление обинутузумаба приводило к большей частоте полного почечного ответа к 76 неделе (40% vs. 18%, P = 0.007) и к 104 неделе по сравнению с плацебо (54% vs. 29%, P = 0.005). Частота серьезных нежелательных явлений между группами лечения не различалась
- ❑ **Результаты 2 пилотных исследований применения воклоспорина послужили основанием для одобрения FDA воклоспорина для лечения ВН в январе 2021 года.** Однако воклоспорин не рекомендуется к применению у пациентов с рСКФ ниже 45 мл/мин на 1.73 м², поскольку такие пациенты исключались из исследований
- ❑ **Результаты РКИ 3 фазы с использованием белимумаба (10 мг/кг в/в в дни 1, 15, и 29, и затем каждые 28 дней до 100 недель) в добавление к стандартной терапии послужили основанием к одобрению FDA белимумаба для лечения ВН в декабре 2020 года**
- ❑ В этом исследовании - BLISS-LN - изучался 2-летний первичный эффективный почечный ответ (PERR) при добавлении белимумаба или плацебо к стандартной терапии ММФ или циклофосфамидом в ограниченных дозах (Euro-Lupus)
- ❑ К 104 неделе значительно большее число пациентов, получавших белимумаб, достигли PERR по сравнению с получавшими плацебо (43% vs. 32%; OR 1.60; P = 0.03)
- ❑ Вторичные конечные точки включали полный почечный ответ и риск почечных событий или смерти, по этим параметрам также выявлены преимущества белимумаба
- ❑ Применение белимумаба не было ассоциировано с увеличением нежелательных явлений

Белимумаб одобрен МЗ для лечения волчаночного нефрита в июне 2021 года

ЛП-001557-170621

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЕНЛИСТА®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бенлиста®.

Международное непатентованное наименование: белимумаб / belimumab.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ

Каждый флакон содержит:

Наименование компонентов	Количество ¹ , мг	
	400 мг	120 мг
<i>Действующее вещество</i>		
Белимумаб	400	120
<i>Вспомогательные вещества</i>		
Лимонной кислоты моногидрат	0,80	0,24
Натрия цитрата дигидрат	13,5	4,1
Сахароза	400	120
Полисорбат 80	2,0	0,6

Примечания:

1. Указанное количество является доставляемым количеством.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Бенлиста® показан к применению:

- для снижения активности заболевания у пациентов в возрасте 5 лет и старше, получающих стандартную терапию, с активной системной красной волчанкой (СКВ) и наличием аутоантител;

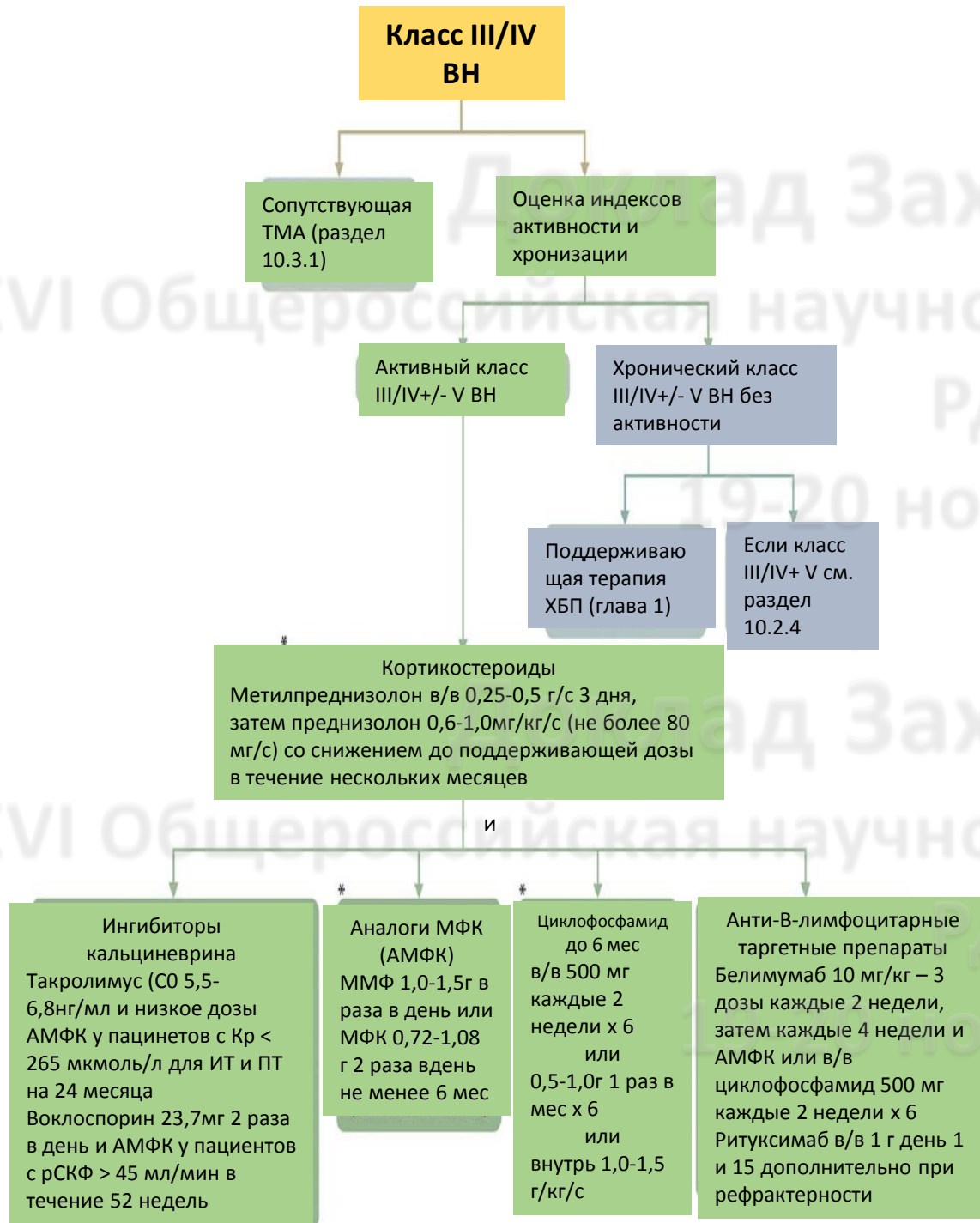
С. 6 из 18

ЛП-001557-170621

- для лечения активного волчаночного нефрита у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к белимумабу или другим компонентам препарата;
- при применении для снижения активности СКВ — детский возраст до 5 лет;
- при применении для лечения волчаночного нефрита — детский возраст до 18 лет;
- активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний.



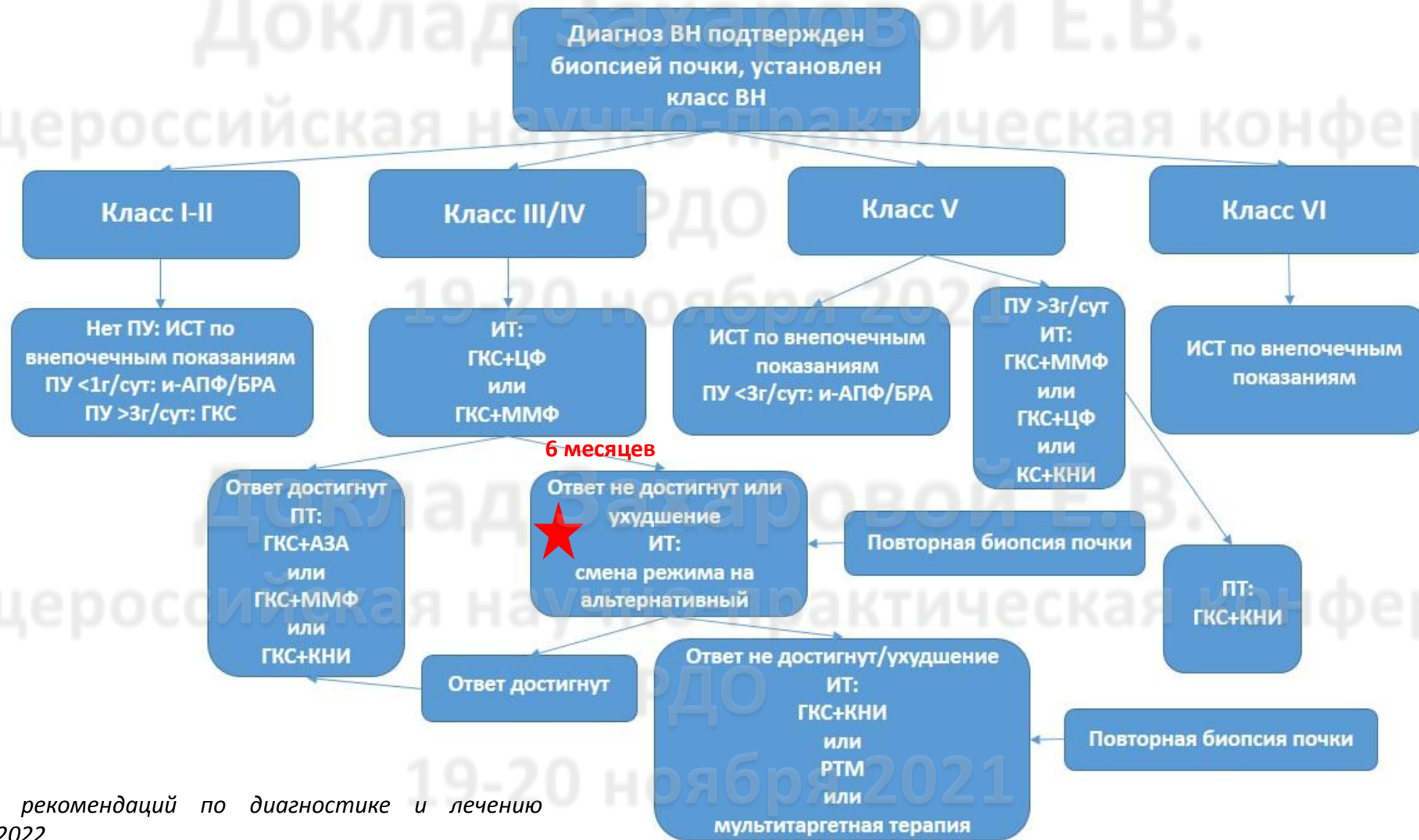
Подходы к ведению активного ВН класс III/IV

Практический совет 10.2.3.1.4: Инициальная терапия тройным иммуносупрессивным режимом, включающим КИН (такролимус или циклоспорин) с низкими дозами аналогов МКК и глюкокортикоидов остаётся в резерве для пациентов, которые не могут или не хотят получать циклофосфамид

Практический совет 10.2.3.1.5: У пациентов с исходной рСКФ не менее 45 мл/мин на 1.73 м², воклоспорин может быть добавлен к инициальной терапии аналогами МФК и глюкокортикоидами на 1 год

Практический совет 10.2.3.1.6: Роль таргетных биологических препаратов, направленных на В-лимфоциты, в лечении ВН возрастает. Белимумаб может быть добавлен к стандартной терапии при лечении активного ВН. У пациентов с персистирующей активностью или повторными обострениями может рассматриваться ритуксимаб

Алгоритм ведения волчаночного нефрита



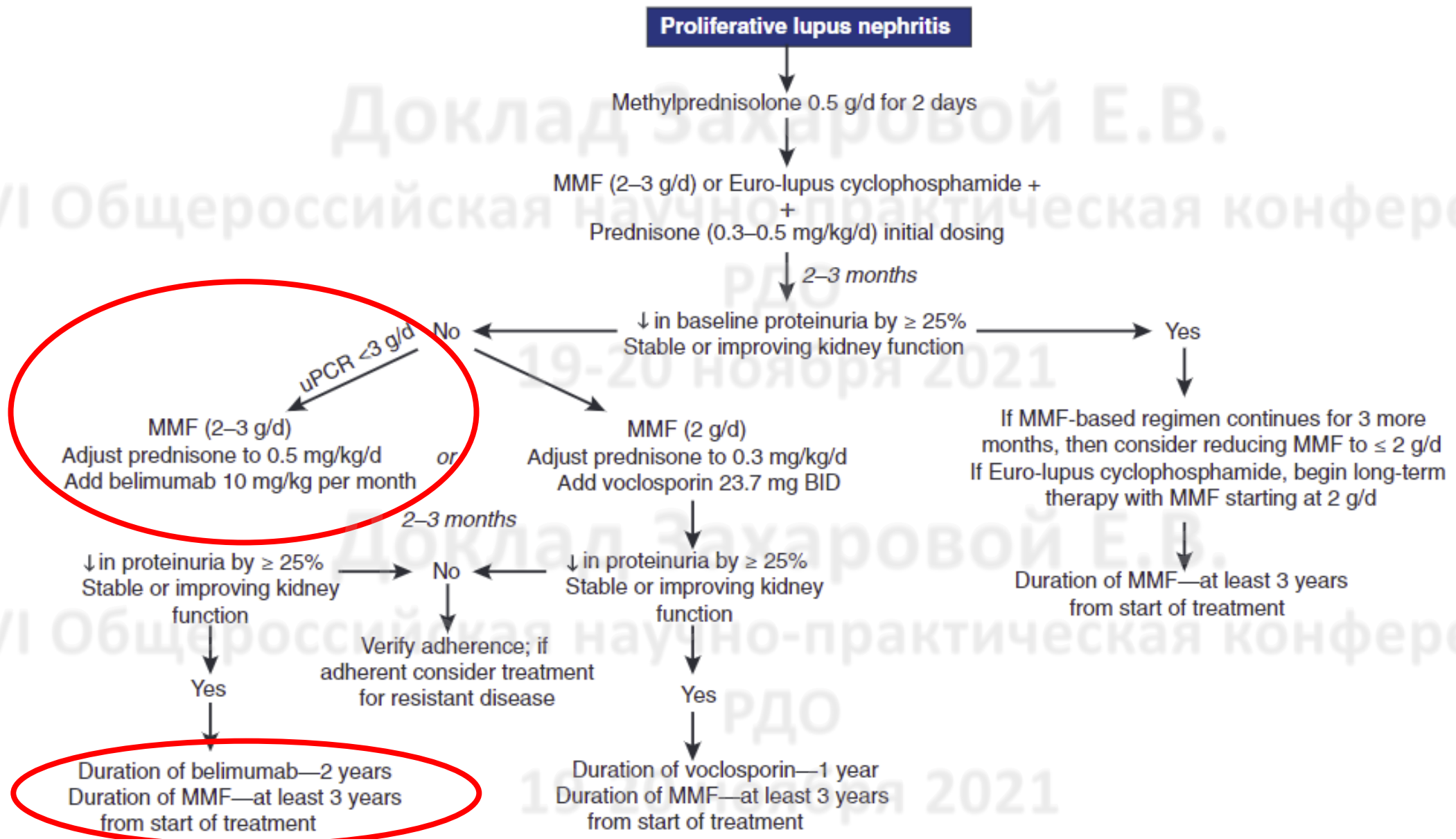
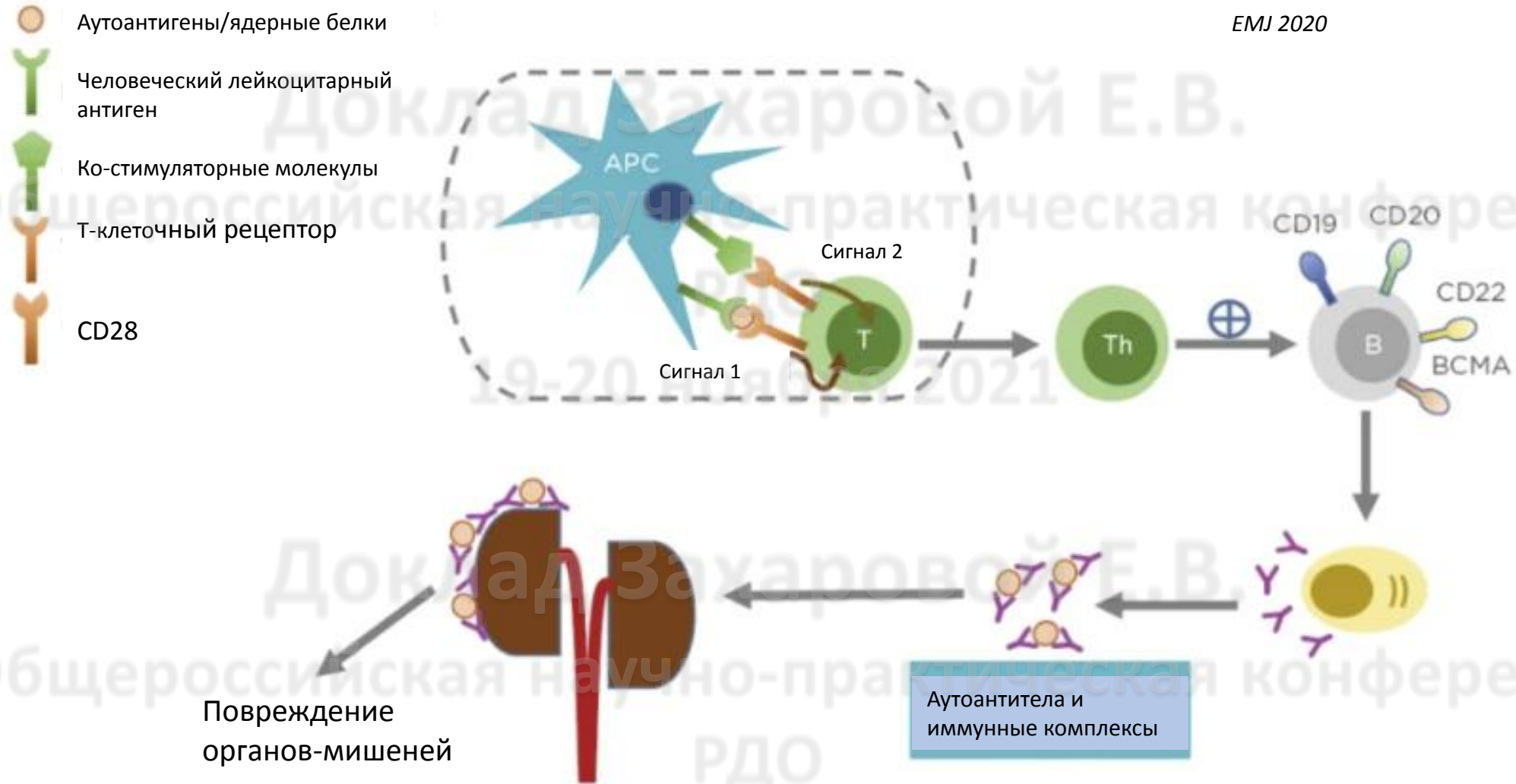


Figure 1 | Positioning voclosporin and belimumab into clinical management of the lupus nephritis patient. MMF, mycophenolate mofetil; uPCR, urine protein-to-creatinine ratio.

Патогенез СКВ

EMJ 2020



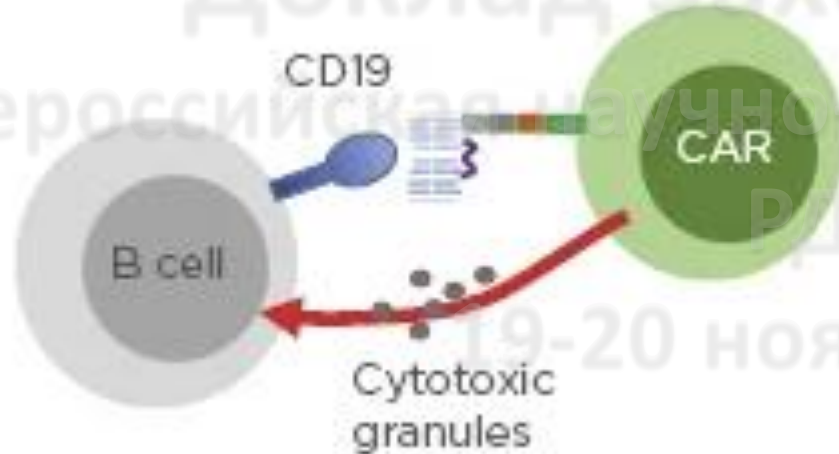
Антиген-представляющие клетки (дендритные) захватывают ауто-пептиды и ядерные белки и мигрируют в лимфоузлы, где созревают. Зрелые дендритные клетки взаимодействуют и активируют наивные Т-клетки в лимфоузлах посредством сигнала 1 (человеческий лейкоцитарный антиген: взаимодействие аутоантигенный комплекс – Т-клеточный рецептор) и сигнала 2 (взаимодействие ко-стимуляторная молекула - CD28). Активированные Т-клетки становятся эффекторными клетками, т.н. Т-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Эффекторные клетки способствуют дифференциации В-клеток до плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела. В результате формируются иммунные комплексы, депозиция иммунных комплексов в тканях, в том числе почек, ведет к повреждению органов.

Исследуемые новые препараты

Препарат	Класс	Мишень	Действие
Narsoplimab	Моноклональное антитело	MASP2	Блокатор лектинового пути активации комплемента
Anifrolumab	Моноклональное антитело	IFNR1	Блокатор интерферона 1
Secukinumab	Моноклональное антитело	IL-17	Антагонист интерлейкина 17
Itolizumab	Моноклональное антитело	CD6	Подавляет активацию и пролиферацию Т-клеток
KZR-616	Малая молекула	Immunoproteasome	Подавляет активацию лимфоцитов и моноцитов
CFZ533	Моноклональное антитело	CD40	Антагонист ко-стимуляторного пути
BL655064	Моноклональное антитело	CD40	Антагонист ко-стимуляторного пути
BMS-986165	Малая молекула	Tyrosine Kinase 2	Блокатор про-воспалительных цитокинов

Перспективы применения химерических аутоантигенных рецепторов (CAAR) при СКВ

В.



С.



CD19-направленные CAR-T клетки (В) или химерические аутоантиген-рецепторные Т-клетки (С) генетически модифицированы, чтобы элиминировать аутореактивные В-клетки

Прямое взаимодействие между CAR-T клетками и В-клетками, экспрессирующими CD19, или между CAAR-T клетками и аутореактивными В-клетками, экспрессирующими В-клеточный рецептор распознающий аутоантиген, ведет к активации CAR/CAAR-T клеток с высвобождением цитотоксических гранул, которые разрушают их мишени

EMJ 2020

Shanghai GeneChem Co., Ltd.. A study of CD19 redirected autologous T Cells for CD19 positive systemic lupus erythematosus (SLE). NCT03030976. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030976>. Результаты пока не опубликованы

Haddadi MH et al. Autoimmunity as a target for chimeric immune receptor therapy: a new vision to therapeutic potential. Blood Rev. 2019;28:100645.

**Благодарности:
Е.С. Столяревич
О.А. Воробьевой
за морфологические иллюстрации**

Спасибо за внимание!