



Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и
нефрологии
Заведующий кафедрой - д.м.н. Бакулина Н.В.

Волчаночный нефрит - взгляд нефролога и клиническое наблюдение

Полякова Валентина Викторовна

доцент, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Аниконова Людмила Ивановна

доцент, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

10 марта 2023г
Санкт Петербург

Волчаночный нефрит

Наиболее серьезное осложнение системной красной волчанки

Развивается у 40–60% больных СКВ.

Определяет тяжелое течение и неблагоприятный жизненный прогноз

Core Curriculum

AJKD

Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020



Samir V. Parikh, Salem Almaani, Sergey Brodsky, and Brad H. Rovin

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ № 4 '20

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / CLINICAL GUIDELINES

Обновленные рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2019 г.
по терапии волчаночного нефрита.

Обследование больных с подозрением на волчаночный нефрит

Пациентам с СКВ и любыми признаками поражения почек- эритроцитурия, цилиндрурия, протеинурия $> 0,5$ г\ сутки (или отношение альбумин/креатинин мочи-ОАКМ > 500 мг/г), необъяснимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Определение антител к фосфолипидам (АФЛ),
АТ к кардиолипину (аКЛ) классов IgG/IgM,
АТ к β_2 -гликопротеину ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG /IgM
волчаночный антикоагулянт (ВА)
АТ к двуспиральной ДНК (дсДНК),
определением компонентов комплемента C3 и C4
антител к компоненту комплемента C1q (если возможно)

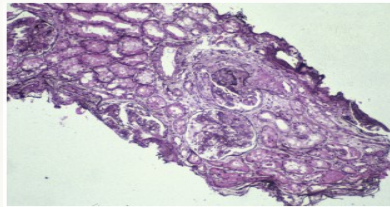
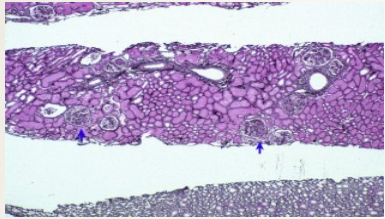
Показано проведение биопсии почки

Морфологическая оценка биопсии почки

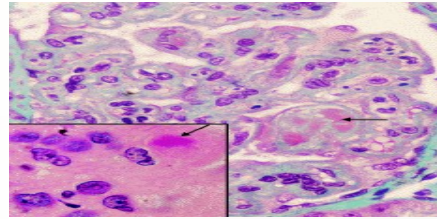
/ классификации Международного общества нефрологов/ Международного общества почечных патологов (ISN/RPS) 2003 г., с дополнительной оценкой индексов активности и склероза (хронизации)

Индексы активности

Клеточные полулуния



Гиалиновые тромбы



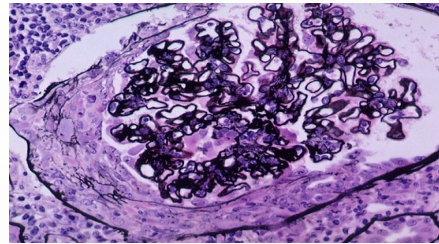
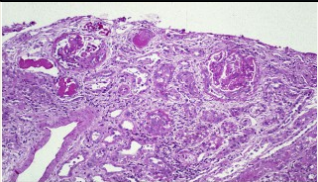
пролиферация мезангиальных клеток

воспалительная инфильтрация

кариорексис.

Индекс склероза (хронизации)

фиброзные полулуния



гломерулосклероз

атрофия интерстиция

Волчаночный нефрит выявляют
у 7-31% пациентов на момент постановки диагноза СКВ;
у 31-48% после постановки диагноза СКВ, обычно в течение 5 лет.
Кумулятивная 5- и 10-летняя ТХПН у пациентов с СКВ составила 3% и 4% , а у пациентов с СКВ и ВН - 3-11% и 6-19%
IV класс ВН (диффузный пролиферативный гломерулонефрит) - прогностически наиболее неблагоприятный

Пациентка Б., 24 года

2006 г, сентябрь.

слабость, снижение аппетита, головная боль

2006 г. ноябрь

субфебрильная t, суставной синдром, принимала НПВП –с эффектом, потеря в весе (за 3 месяца-10 кг), головная боль, повышение АД до 160/100 мм рт.ст.

2007 январь г.

t фебрильная, прогрессирование суставного синдрома, вовлечение новых суставов, синдром Рейно.

2007 февраль.

эпизод сильных болей в животе, госпитализирована на гинекологическое отделение. Д -з обострение хронического двустороннего сальпингооофорита, получала АБТ оксамп (оксациллин +ампициллин), боли уменьшились, но лихорадка сохранялась.

Консультация дерматолога (эритема в области скуловой дуги) - заподозрена СКВ, кровь на АНФ: 1:1800, перевод на дерматологическое отделение.

Анализ мочи : эритроциты 5-7 п/зр, белок 0,64г, цилиндры восковидные.

Кровь: мочевины 6,8 ммоль/л . Креатинин 75 мкмоль/л

Данные обследования больной Б.

Общий анализ мочи 19.02.07

Цвет	Желтый
Прозрачность	Прозрачная
Среда	Кислая
Относительная плотность	1010
Белок	1,65 г/л
Сахар	0
Ацетон	0
Эритроциты	7- 8
Лейкоциты	8-10
Эпителий	0-1
Цилиндры восковидные	3-4/п/зр

19.02.2007

Суточная потеря белка 3,34 г/сут

Суточный диурез 2500 мл

Клинический анализ крови 19.02.07

WBC $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$, RBC $3,38 \cdot 10^{12}/\text{л}$, PLT $239 \cdot 10^9/\text{л}$, HGB 85г/л, СОЭ 53 мм/ч
Neu 67,4 %, Lym 15,3 %, Mon 11 %, Eos -5%

Биохимический анализ крови 19.02.07

Общий белок	80	г/л
Альбумин	35	г/л
АлАТ	10	Е/л
АсАТ	18	Е/л
Амилаза	50	Е/л
Щел. Фосфатаза	193	Е/л
Общий билирубин	7	мкмоль/л
Глюкоза	4,8	ммоль/л
Холестерин	5,8	ммоль/л
Триглицериды	2,75	ммоль/л
Креатинин	173	мкмоль/л
Мочевина	12,98	ммоль/л
СКФ по MDRD	33,4	мл/мин

Данные обследования больной Б, 24 лет

АНФ	1:1800	титр	N Менее 1:160
АНСА	< 1:40	титр	N Менее 1:40
Анти дсДНК	180	U/ml	N Менее 25

ЦИК (50- 80 U/ml)	IgA (0,9-4,5 г/л)	IgM (0,4-2,5 г/л)	IgG (7-18г/л)
120 ед/мл	4,1	2,65	21,2

Протромбин 96% Фибриноген 6, 62 г/л

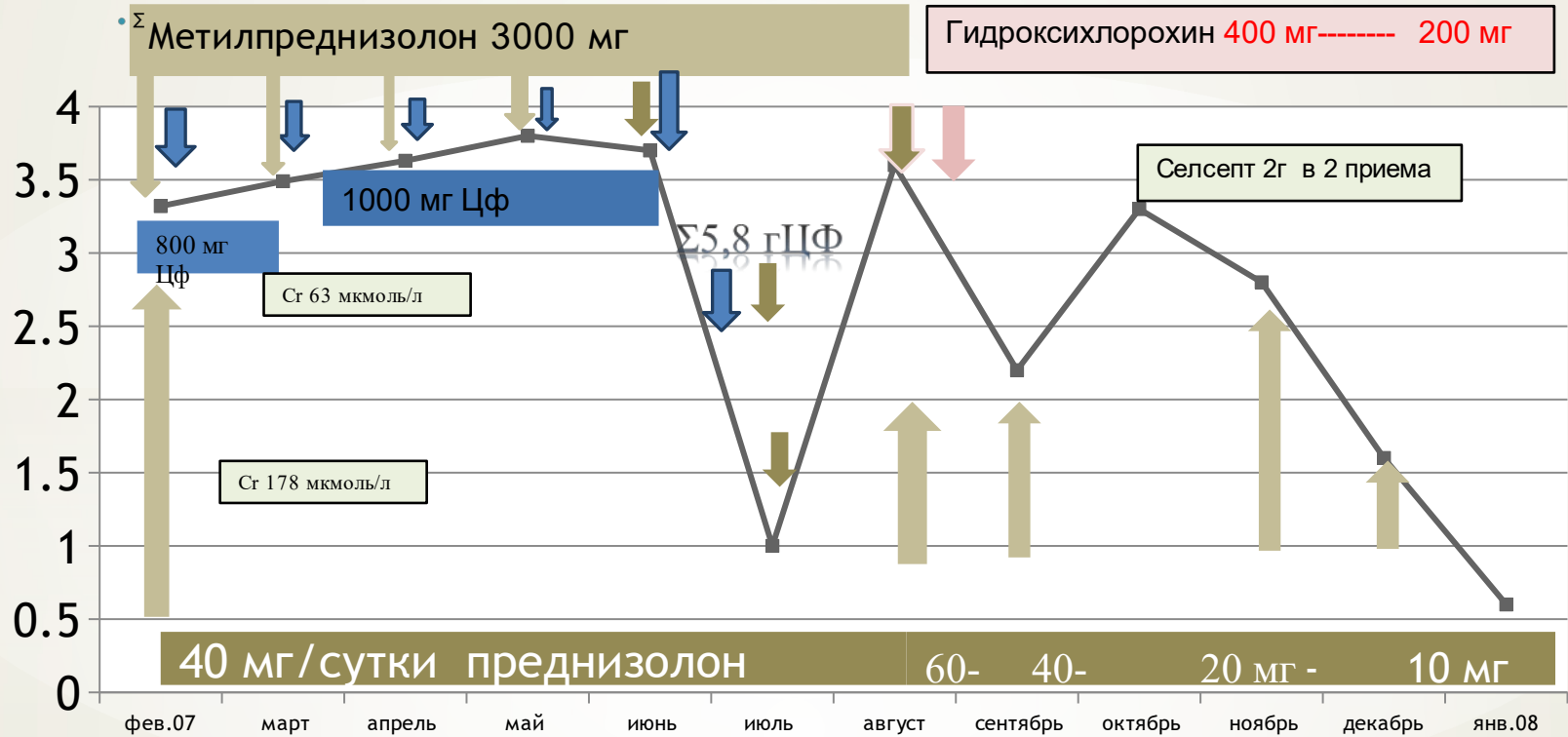
Нефробиопсия:

20.02.2007.

В биоптате 14-15 клубочков, склерозированные клубочки отсутствуют, в представленных клубочках: пролиферация мезангия, выраженные проявления экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями. Во многих клубочках в петлях капилляров выявляются «волчаночные» клетки. Большинство клубочков со сращением капилляров с капсулой, с сужением и облитерацией мочевого пространства, начальными проявлениями фиброзирования полулуний. Строма с неравномерным умеренно-выраженным склерозом. В просвете канальцев-белковые цилиндры.

Заключение – диффузный пролиферативный волчаночный нефрит.

Динамика протеинурии



Сентябрь
2009

Появление гиперемированных болезненных пятен на кистях рук, пальцах стоп.
Анализ мочи эритроциты 2-3 п/зр. СПБ 0,44.
креатинин сыворотки 100, СКФ 62 (MDRD) мл /мин
АНФна клеточной линии Her-2 1: 160 мелкогранулярный, тип свечения ядра
АТ к дс ДНК : 54,9 (0-25),
РФ<12, СРБ<6,АТ к эритроцитам, Тг, лейкоцитам –не обнаружены.
консультирована ревматологом в ревматологическом центре
Д-з: СКВ, подострое течение, с поражением кожи (фотосенсибилизация, дерматит), сосудов (с-м Рейно, васкулит), почек, суставов (артрит). Активность 2.
К терапии рекомендован прием преднизолона 30 мг/сутки, циклоспорин (Большая отказалась)

Преднизолон 30 мг/сутки
Селсепт 3 г/сутки
Гидроксихлорохин 200 мг
Эналаприл 10 мг/сутки

Март
2010г

Прогрессирование синдрома Рейно
СПБ 0,6 г/л. Эритроциты 0-2 п/зр..
Креатинин сыворотки 78 мкмоль/л, СКФ 83 (MDRD) мл/мин.
АНФна клеточной линии Her-2 1: 160 мелкогранулярный ,
АТ к дс ДНК 28,8,
С3 комплемент-0,573 (0,83-1,93)
С4 комплемент-0.075 (0,1-0,4)

Преднизолон 40 мг /сутки,
Селсепт 3 г/сутки
Гидроксихлорохин 200 мг
Эналаприл 10 мгсутки

Октябрь
2010г

Прогрессирование синдрома Рейно
Эритроциты 0-2 п/зр, белок 0,7. СРБ 2,74 г/л
Кровь: протромбин 94%, фибриноген 3,9г/л
Протромбиновое время 13,2 сек.
ЦИК 75 (50-80).
Ig A 4,18 (0,9-4,5), IgM 1,38 (0,6-2,5), IgG 11,69(8,0-18.0)
АНФ на клеточной линии Нер-2 1: 160 мелкогранулярный ,
тип свечения ядра
АТ к дс ДНК 27,8,

Центр терапии генно-инженерными биологическими препаратами: активность заболевания следует расценивать как высокую.
Рекомендовано введение мабтеры .

Селсепт 3г/сутки
Преднизолон 60 мг/сутки
Плаквенил 200 мг/сутки

Март 2011г

ФЦ по высокотехнологичной медицинской помощи им. В.А. Алмазова. Отделение ревматологии.
СРБ 1,78 (СД1000), Сскф 134 мл/мин
С3 комплемент 0,76 (0,83-1,93)
С4 комплемент 0,1 (0,1-0,4)
АТ к дсДНК->200
АТ к кардиолипину IgG 4,1 (0/00-10 Е/мл)
АТ к кардиолипину IgM 6,9 (0.00-7 Е/мл)
АТ к бета 2- гликопротеиду1 < 20 RU/ml – (антитела не обнаружены)
Волчаночный антикоагулянт –не обнаружен
АНФ методом и РИФ на Нер 2 клетках обнаружен
Тип свечения гомогенный
Титр 1:320

Селсепт 2г/сутки
Преднизолон 20 мг/сутки
Плаквенил 200 мг/сутки
Ритуксимаб 500 мг (мабтера) N2

**Март-апрель
2011г**

D-з: Системная красная волчанка, подострое течение с поражением кожи (фотосенсибилизация, дерматит), почек (волчаночный нефрит), сосудов (васкулит), суставов (артрит) в стадии медикаментозной ремиссии.

Синдром Рейно.

Экстракапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит (IY класс) с исходом в ХБП C1A3. Нефробиопсия 20.02.2007г

2011 -2013гг

Исследования 1 раз в год- АНФ, АТ к ds ДНК-отрицательно. Анализ мочи 1-2 эритроцита. СРБ 0,3-0,44 г/л. СКФ 65 мл/мин.

Прием 5 мг преднизолона/сутки

Гидроксихлорохин 200 мг/сутки

Омепразол по требованию

Витамин Д

2013г

СПБ 0,3-0,4 г/сутки. СКФ 75 мл/мин

АНФ, АТ к дс ДНК-отрицательно..

С3 , С4 ,

АТ к кардиолипину IgG , АТ к кардиолипину IgM

АТ к бета 2- гликопротеиду1

Волчаночный антикоагулянт –не обнаружен

Беременность 2, запланированная, наблюдение в перинатальном центре .

Прием преднизолон 5 мг/сутки. гидроксихлорохин 200 мг/сут.

АД –I триместр беременности-мах 140/90 мм рт.ст. Спб 05,-0,6 г/сутки . Креатинин N..

Роды срочные Ребенок здоров. Вес 3940, 58 см. вскармливание -искусственное



2020г

Боли в суставах. Обследование амбулаторное: ЦРБ-28, АТ к дс ДНК -24,5. Ан мочи эр 3-4 п/зр. Креатинин сыворотки 78 мкмоль/л (СКФ СКД – EPI- 82 мкмоль/л)

К терапии циклофосфан 50 мг/сутки-1 мес. С эффектом.

Постоянно принимает преднизолон 5 мг/сутки, плаквинил 200 мг/сутки



Факторы риска неблагоприятных исходов беременности женщин, больных СКВ

90 беременных женщин, страдающих СКВ (с января 1993 г. по июнь 2017 г), средний возраст: $26,9 \pm 4,8$ г

успешная беременность	84,21%
доношенные беременности	38,78% ,
потеря плода	16,33% ,
самопроизвольные аборты	14,29% ,
дети с низкой массой тела при рождении	42,86%
осложнения у матери	46,94%
СКВ обострение	36,73% .

Клинические ФР: Этническая принадлежность
Социально-экономический статус
Поражение внутренних органов. Наличие волчаночного нефрита в анамнезе или развитие во время беременности
Активность СКВ до и во время беременности
Применение преднизолона > 10 мг/сутки
Наличие артериальной гипертензии

Иммунологические ФР:
+ АФЛ/АФС
+ волчаночный антикоагулянт.
+ антитела к ds ДНК
гипокомплементемия .



Arch Rheumatol 2022;37(3):361-374
doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.9140

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy outcomes between pregnant systemic lupus erythematosus patients with clinical remission and those with low disease activity: A comparative study

Worawit Louthreenuo, Thananant Trongkamolthum, Nuntana Kasitanon, Antika Wongthance

Беременность у женщин с системной красной волчанкой представляет высокий риск развития акушерских осложнений . Наличие волчаночного нефрита как активного во время беременности, так и анамнестического – существенно ухудшает акушерский прогноз.

Ретроспективное обсервационное исследование

103 беременных женщин с СКВ, Каролинский университет (2000 - 2017 г):

36(ВН+) предшествующий или активный,

16% -class II ,

23%class III,

48% class IV

13% class V

67 (ВН-)

Высокий риск развития преэклампсии у женщин с волчаночным нефритом

ВН (+) -25,7% : ВН (-) 2,9%,


Развитие преэклампсии ассоциировано с обострением СКВ

преждевременными родами (28,2%),

более низким весом новорожденных (<500 гр)

необходимостью кесарева сечения.

The presence of lupus nephritis additionally increases the risk of preeclampsia among pregnant women with systemic lupus erythematosus

Katarina Bremme^{1,2}, Sonja Honkanen¹, Iva Gunnarsson^{3,4,*} and Roza Chaireti^{5,6,*} 

Lupus
2021, Vol. 30(7) 1031–1038
© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09612033211004716
journals.sagepub.com/home/lup



Длительно существующий ВН являлся высоким риском неблагоприятных исходов для плода,
Риски неблагоприятных материнских исходов одинаковы при длительном течении ВН, так и при вновь возникшем ВН.

Обследованы 69 женщин
(73 беременности : 2010- 2019).
38 (предсуществующий ВН)
35 (впервые выявленный ВН)

Lian et al. *BMC Nephrology* (2021) 22:419
<https://doi.org/10.1186/s12882-021-02633-2>

BMC Nephrology

RESEARCH

Open Access



Fetal and maternal outcome in patients with active lupus nephritis: comparison between new-onset and pre-existing lupus nephritis

Xing-Ji Lian^{1†}, Li Fan^{1†}, Xi Xia¹, Xia-Min Huang¹, Hong-Jian Ye¹, Xue-Qing Yu^{1,2}, Hai-Tian Chen^{3*} and Wei Chen^{1*}

Волчаночный нефрит
(активный/неактивный) у
беременных является фактором
риска развития
неблагоприятных материнских
исходов.



Original Article

Is lupus nephritis a prognosis factor for pregnancy? Maternal and fetal outcomes[☆]

Cintia Otaduy,^c Carla Andrea Gobbi,^{c,d} Alejandro Álvarez,^a Eduardo Horacio Albiero,^b Marcelo Augusto Yorio,^{b,c} Paula Alba Moreyra^{a,b,c,*}

121 беременность: ВН (+) 69 (47,5% ВН IV класса) и ВН (-) 52.
Обострения СКВ: ВН (+) 25,8%, ВН (-) 10,9% (P = 0,041),
Случаев развития терминальной стадии почечной недостаточности не было .
Преэклампсия: ВН (+) 18,8% ВН (-) 6,3% (P = 0,047).
Кесарево сечение ВН (+) 68,5% ВН (-) 31,5%
1 срочное кесарево сечение было выполнено в группе ВН.

Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management

Liz Lightstone¹, Michelle A Hladunewich²

Беременность у женщин с волчаночным нефритом сопряжена с осложнениями для матери и для плода.

Риски для матери-
обострение системной
красной волчанки
обострение волчаночного
нефрита
потеря почечной функции,
преэклампсия

Риски для плода
Недоношенность,
Гибель плода
Низкий вес при рождении
Перинатальная смертность
Врожденные пороки развития
Неонатальная волчанка
Лихорадка/сепсис
Роды с осложнениями

Факторы риска неблагоприятных исходов беременности

Активность системной красной волчанки

Активный волчаночный нефрит

Анамнестический волчаночный нефрит

Наличие антифосфолипидных АТ или антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, АФЛ различных классов, тромботические осложнения связанные с АФС в анамнезе, предшествующие осложнения беременности)

Артериальная гипертензия

женщины с СКВ могут иметь успешную беременность

Беременность может быть запланирована только у стабильных пациенток с неактивным волчаночным нефритом.

EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome

L Andreoli,^{1,2} G K Bertias,³ N Agmon-Levin,^{4,5} S Brown,⁶ R Cervera,⁷ N Costedoat-Chalumeau,^{8,9} A Doria,¹⁰ R Fischer-Betz,¹¹ F Forger,¹² M F Moraes-Fontes,¹³ M Khamashta,^{14,15} J King,¹⁶ A Lojaco,^{1,17} F Marchiori,¹⁸ P L Meroni,¹⁹ M Mosca,²⁰ M Motta,²¹ M Ostensen,²² C Pamfilii,²³ L Raio,²⁴ M Schneider,¹¹ E Sverungsson,²⁵ M Tektonidou,²⁶ S Yavuz,²⁷ D Boumpas,^{28,29} A Tincani^{1,2}

eular

fighting rheumatic & musculoskeletal diseases together



2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

Перед планируемой беременностью проводится клиническое-и иммунологическое обследование



Активный нефрит



при ПУ > 1 г/сутки-проведение нефробиопсии



Иммуносупрессия

Обострение ВН во время беременности



Разрешены при беременности
Кортикостероиды
азатиоприн
циклоsporин А такролимус/
гидроксихлорохин

Review > [Semin Nephrol. 2017 Jul;37\(4\):347-353. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.006.](#)

Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management

Liz Lightstone¹, Michelle A Hladunewich²

EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome

L Andreoli,^{1,2} G K Bertias,³ N Agmon-Levin,^{4,5} S Brown,⁶ R Cervera,⁷ N Costedoat-Chalumeau,^{8,9} A Doria,¹⁰ R Fischer-Betz,¹¹ F Forgez,¹² M F Moraes-Fontes,¹³ M Khamashta,^{14,15} J King,¹⁶ A Lojaco,^{1,17} F Marchioni,¹⁸ P L Meroni,¹⁹ M Mosca,²⁰ M Motta,²¹ M Ostensen,²² C Pamfil,²³ L Raio,²⁴ M Schneider,¹¹ E Svenungsson,²⁵ M Tektonidou,²⁶ S Yavuz,²⁷ D Boumpas,^{28,29} A Tincani^{1,2}

Не рекомендуются при беременности

НПВП (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2) не рекомендуются для применения в третьем триместре беременности риск преждевременного закрытия артериального протока, кровотечения и маловодия.

Микофенолат - риск потери плода в первом триместре беременности и повышенным риском врожденных пороков развития.
Должен быть отменен минимум за 6 недель до планируемой беременности

Метотрексат – потеря плода и пороки развития сердца и ЦНС, деформации скелета. Отмена не менее чем за 90 дней (3 месяца) до беременности

Ритуксимаб риск самопроизвольных прерываний беременности, врожденных и фетальных гематологических заболеваний.. Прекратить прием за 12 месяцев до зачатия

Циклофосфан- в низких дозах (суммарная доза 3 г) не влияет на функцию яичников и может назначаться при лечении пациентов с активной волчанкой, особенно пациентов с волчаночным нефритом, которые в дальнейшем планируют беременность



HHS Public Access

Author manuscript

Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2022 March 17.

Published in final edited form as:

Obstet Gynecol. 2020 May; 135(5): 1161–1176. doi:10.1097/AOG.0000000000003755.

Rheumatologic Medication Use During Pregnancy: A Review

Emily A Peterson, PharmD, BCACP¹, Jessica Lynton, PharmD, BCPS², Allison Bernard, PharmD³, Mark K Santillan, MD PhD, FACOG, FAHA⁴, Brittanv Bettendorf, MD⁵

Details



Arthritis & Rheumatology
Volume 69, Issue 6
Jun 2017
Pages 1127-1342

ARTICLE

Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone

Заключение

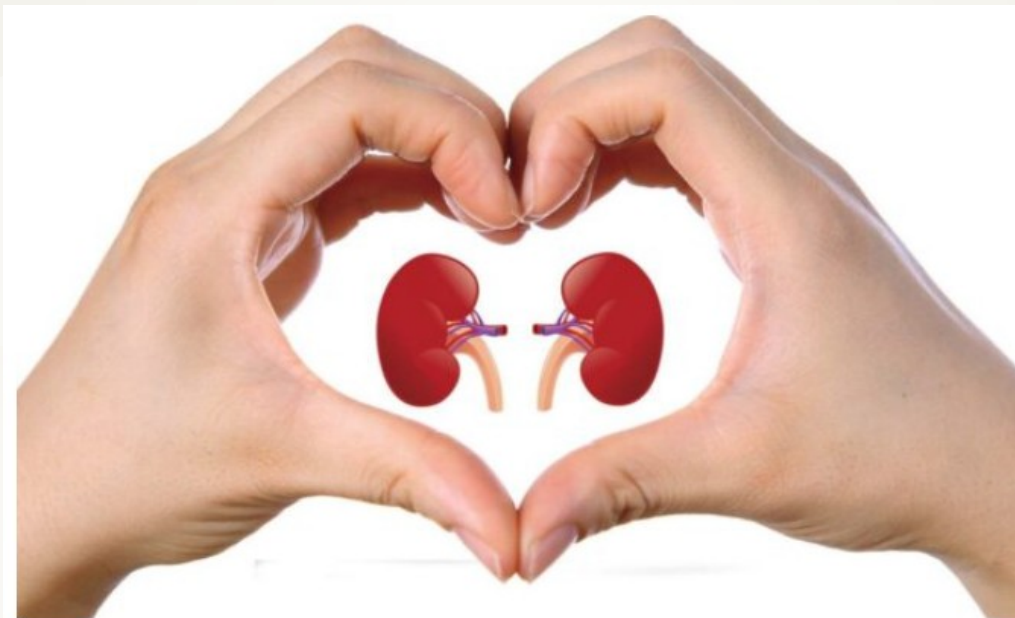
Беременность у женщин с системной красной волчанкой может быть успешной.

Данные международных исследований и собственное наблюдение подтверждают, что успешное завершение беременности у женщин с волчаночным нефритом, в том числе, диффузным пролиферативным (IV кл) возможно.

Женщины должны быть под постоянным наблюдением во время всей беременности.

Регулярный прием преднизолона 5-10 мг, гидроксихлорохина 200 мг считается безопасным и может быть рекомендован для приема на протяжении всей беременности.

Всемирный День почки 9 марта 2023 года- здоровые почки для всех



Благодарю за внимание