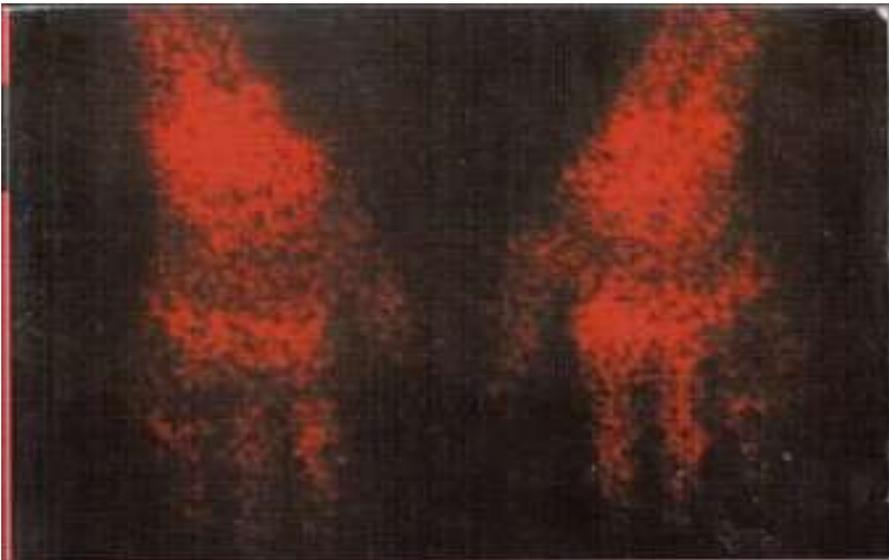




Ревматические болезни в практике нефролога

Москва
27 октября 2016

Е.В. Захарова



Edited by
Dwomoa Adu, Paul Emery, and Michael Madaio

Rheumatology and the Kidney

Second Edition

OXFORD CLINICAL NEPHROLOGY SERIES

Contents

Contributors ix

Abbreviations xiii

- 1 Clinical presentation and assessment of disease activity in lupus nephritis 1
Vivkar Rasky and David Isenberg
- 2 Lupus nephritis: Histopathology 71
David J. Cimbalak and Melvin M. Schwartz
- 3 Lupus nephritis: Complement in lupus 27
Michael G. Reibman
- 4 Pathogenesis of lupus nephritis 39
N. Stanley Nabman, Jr and Michael P. Madaio
- 5 Evidence-based treatment of lupus nephritis 57
Wai Y. Te and Dwomoa Adu
- 6 The role of biologicals in the treatment of lupus nephritis 69
Amani N. Etsemyaji and David A. Isenberg
- 7 Systemic lupus erythematosus (SLE) in pregnancy 79
Abla Latief and M. Petri
- 8 Renal involvement in the anti-phospholipid syndrome 83
Jayce Rasch and Jerald S. Levine
- 9 Vasculitis classification 117
J. Charles Jennette, Ronald J. Falk, and Adil Hazzan Gharib
- 10 The immunopathogenesis of vasculitis 131
Andrew McClean and C.O.S. Savage
- 11 Pathology of vasculitis: Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, renal limited vasculitis, and Churg-Strauss syndrome 145
Franco Ferrario and Maria Pia Ransaldi
- 12 Assessment of disease activity and damage in the ANCA-associated systemic vasculitides 153
Jessica C. Reibman, Eyal Sappoit, and Rashid A. Isqawi
- 13 The clinical presentation and treatment of renal vasculitis 163
David Jayne
- 14 Polyarteritis nodosa: Clinical characteristics, outcome, and treatment 181
Lutz Golligorsky

466 страниц

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

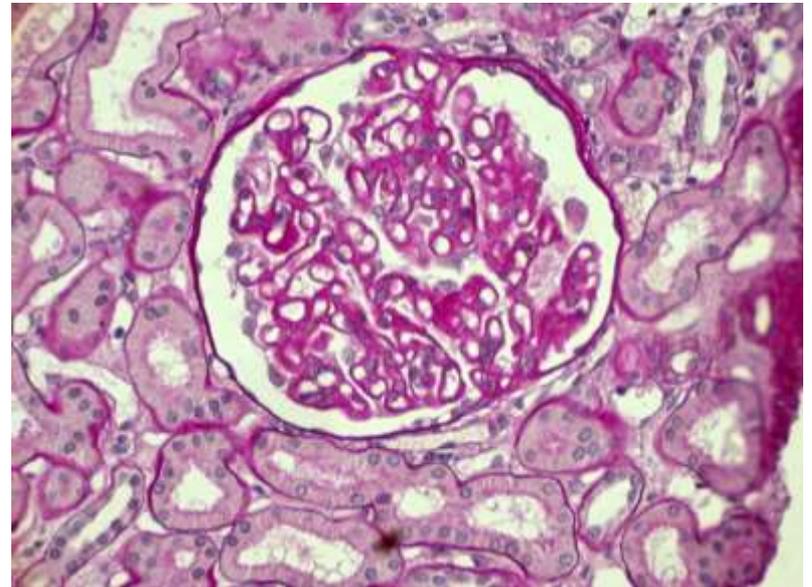
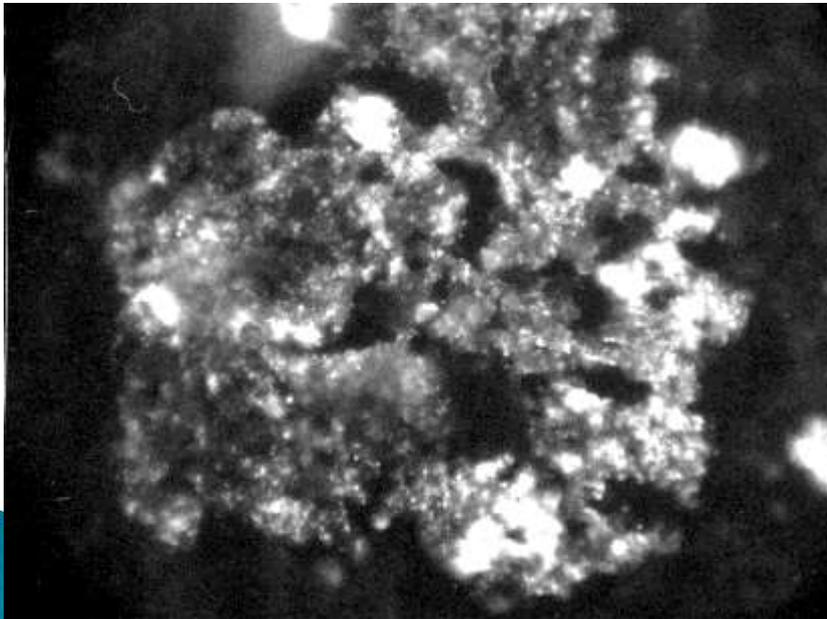
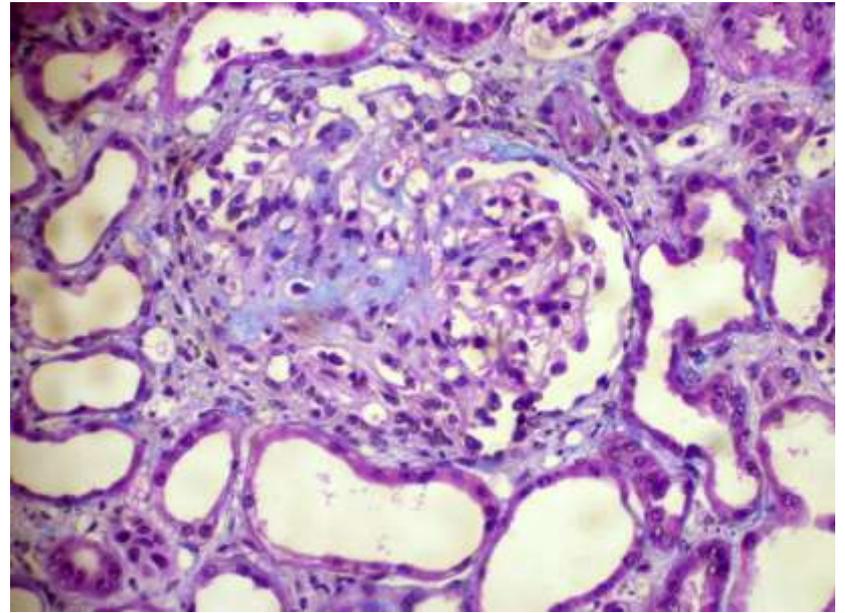
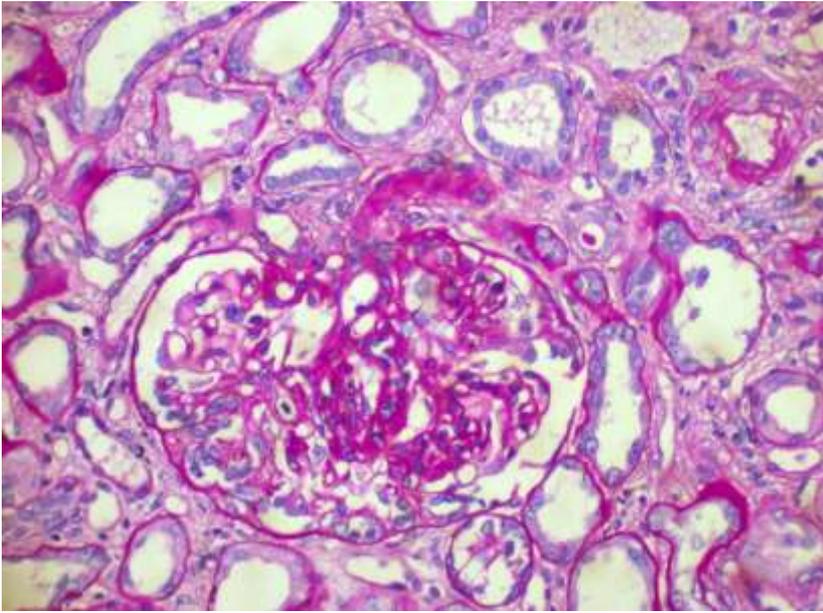
Васкулито-подобные изменения (сегментарные некротизирующие при классе III/IV)

Иммунокомплексный интерстициальный нефрит

Вторичный ретроперитонеальный фиброз

Тромботическая микроангиопатия (АФС, ТТП), волчаночная васкулопатия

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 МРО	<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





Крупные сосуды (LVV)

Артериит Такаясу (ТАС)

Гигантоклеточный артериит (GCA)

Средние сосуды (MVV)

Узелковый полиартериит (PAN)

Болезнь Kawasaki (KD)

Мелкие сосуды (SVV)

АНЦА-ассоциированные васкулиты (AAV)

Микроскопический полиангиит (MPA)

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (GPA)

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросс) (EGPA)

Имунокомплексные васкулиты мелких сосудов

Анти-ГБМ болезнь (Гудпасчера)

Криоглобулинемический васкулит (CV)

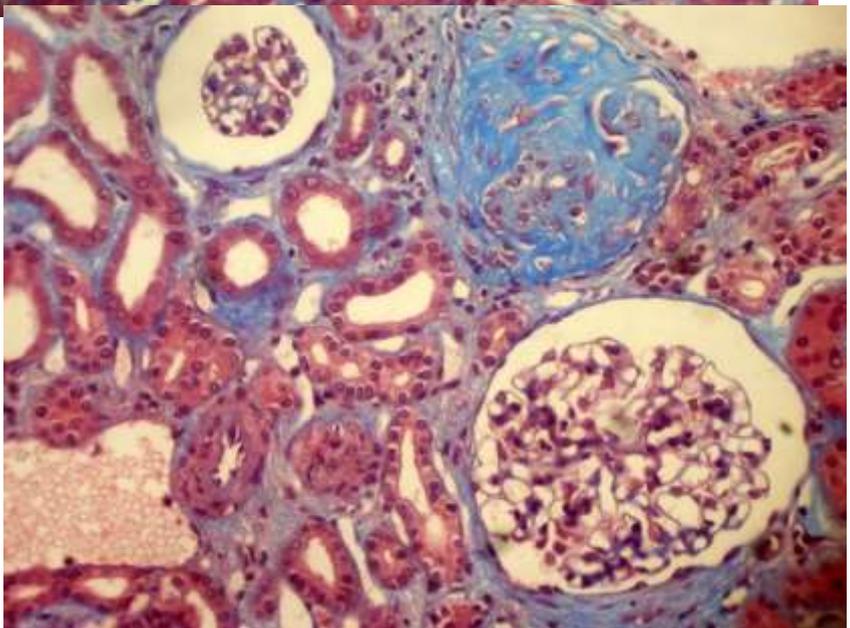
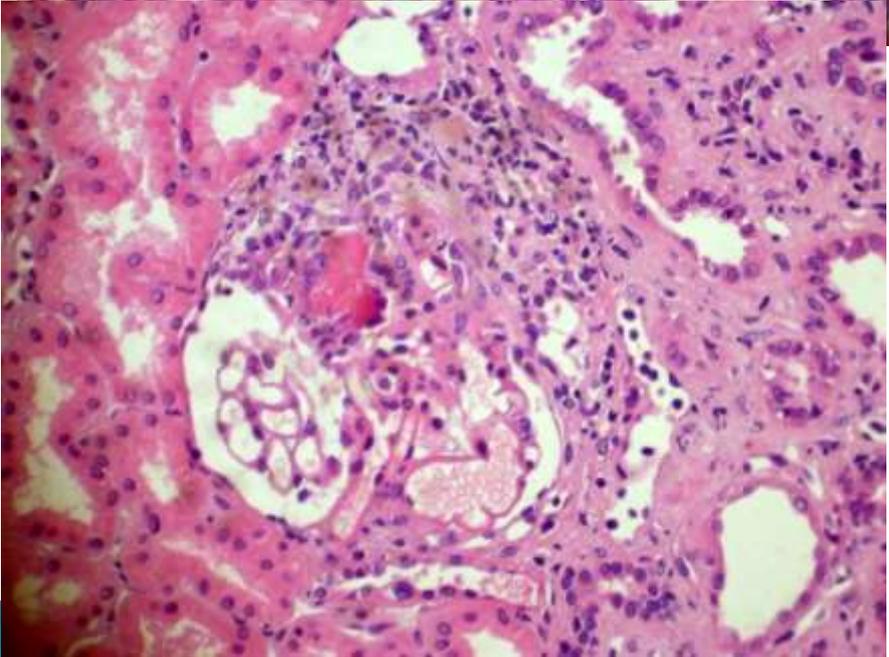
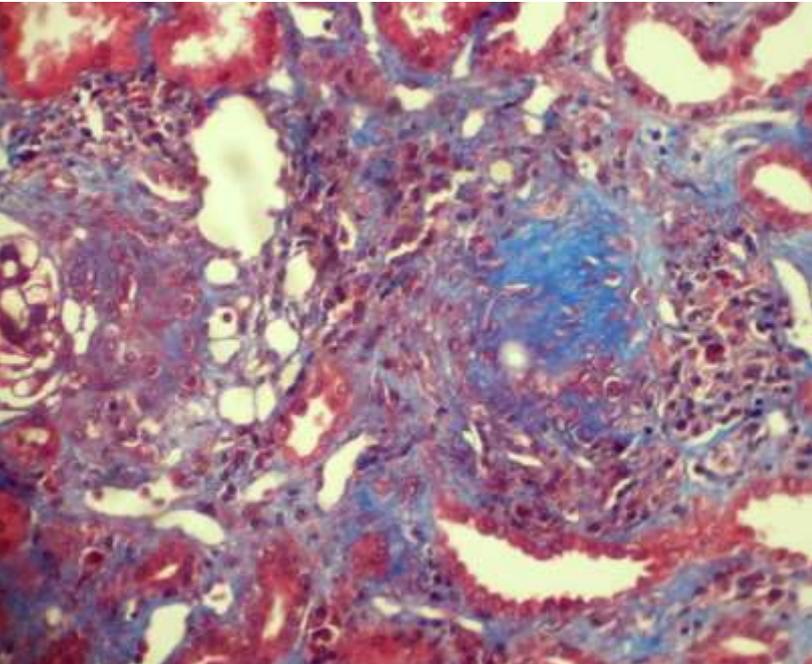
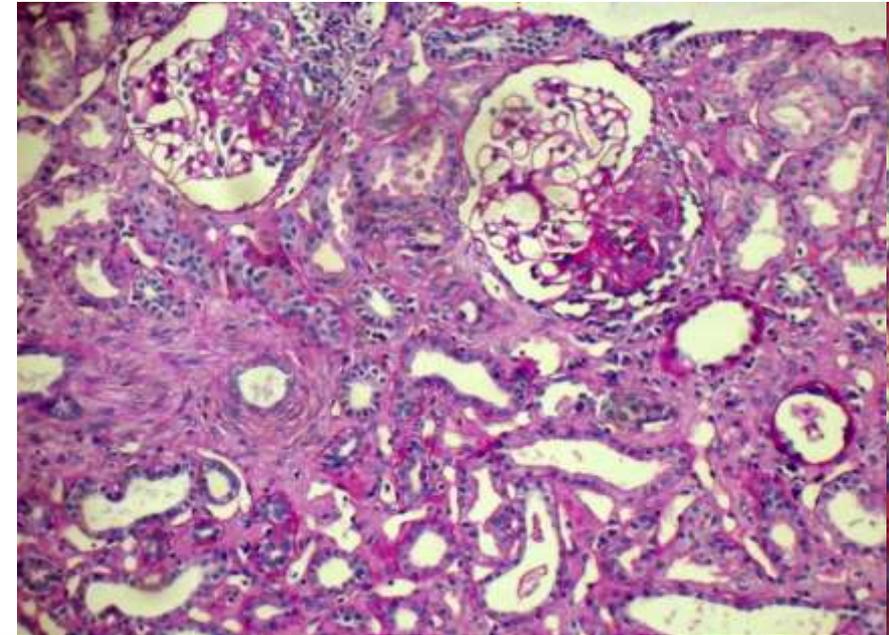
IgA-васкулит (Генох-Шенляйна) (IgAV)

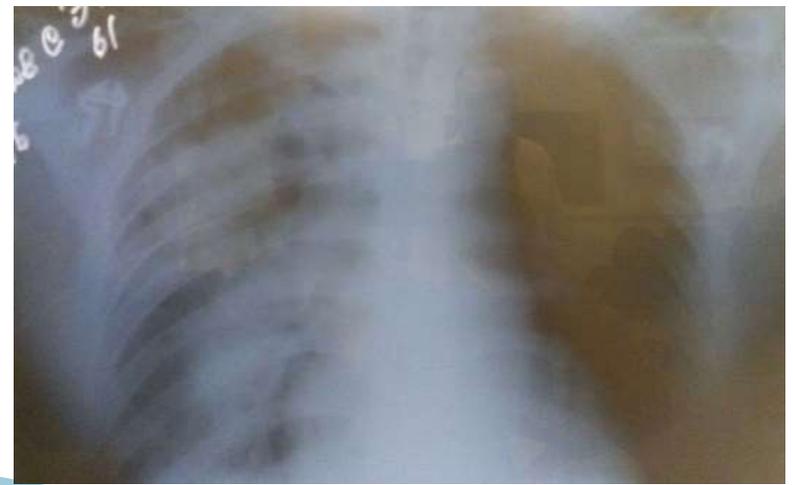
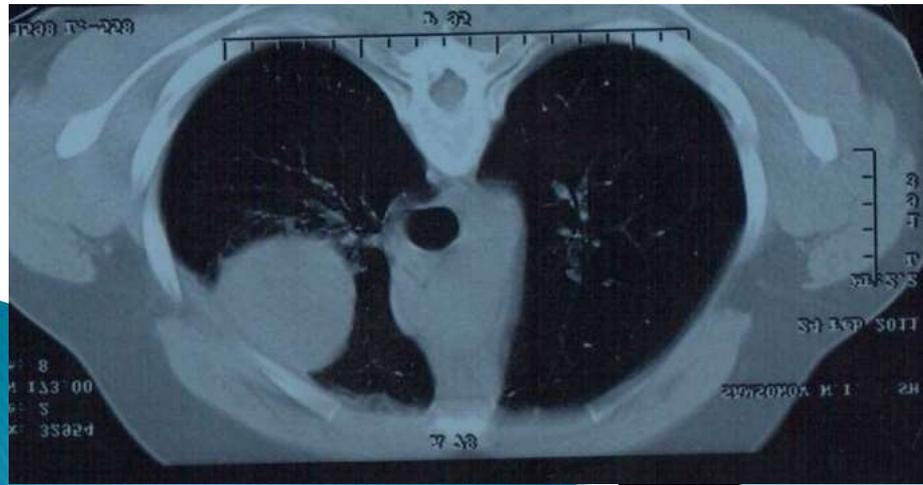
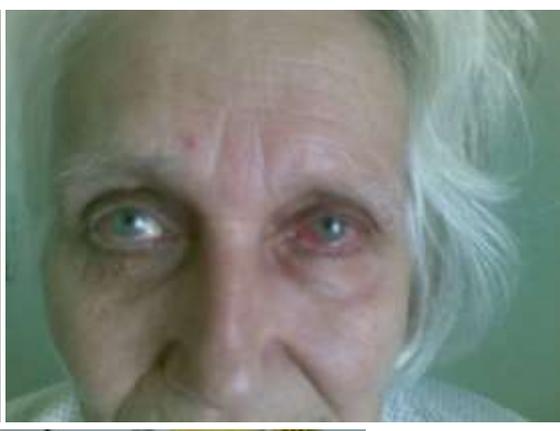
Гипокомплементемический уртикарный васкулит (HUV) (анти-C1q-васкулит)

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

АНЦА-ассоциированные васкулиты:		
	гранулематоз Вегенера / полиангиит с гранулематозом	
	малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН	
	малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН	
	микроскопический полиангиит (МПА)	
	малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН	
	малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН	
	синдром Чарга-Стросс/эозинофильный полиангиит с гранулематозом	
	малоиммунный очаговый и сегментарный некротизирующий ГН	
	малоиммунный полулунный (экстракапиллярный) ГН	
Вторичный ретроперитонеальный фиброз (может встречаться при всех формах ANCA-ассоциированных васкулитов)		

	ANCA в крови у пациентов с ААВ		
	PR3- ANCA	MPO- ANCA	нет ANCA
ГВ (%)	70	25	5
МПА (%)	40	50	10
С-м Чарга-Стросс (%)	10	60	30



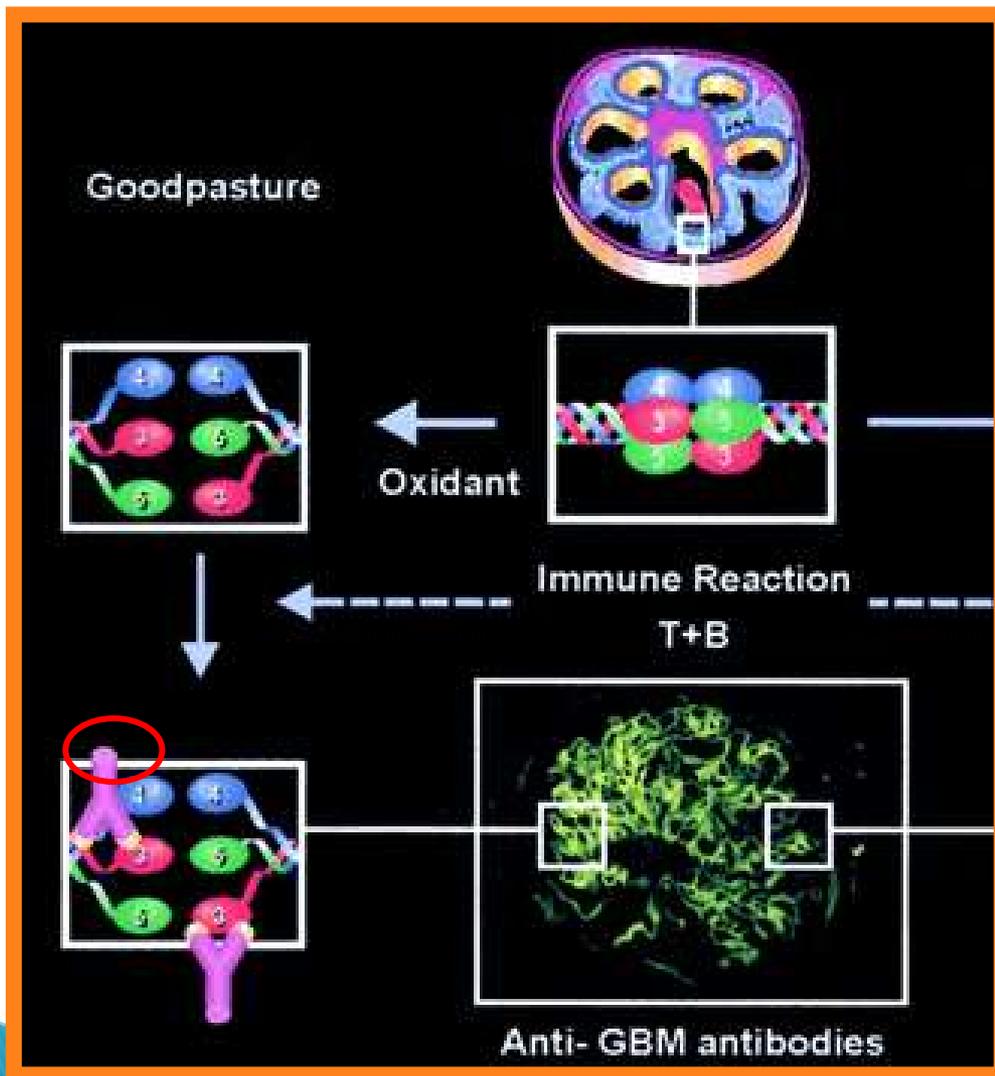


ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Синдром Гудпасчера

Экстракапиллярный антиГБМ-нефрит

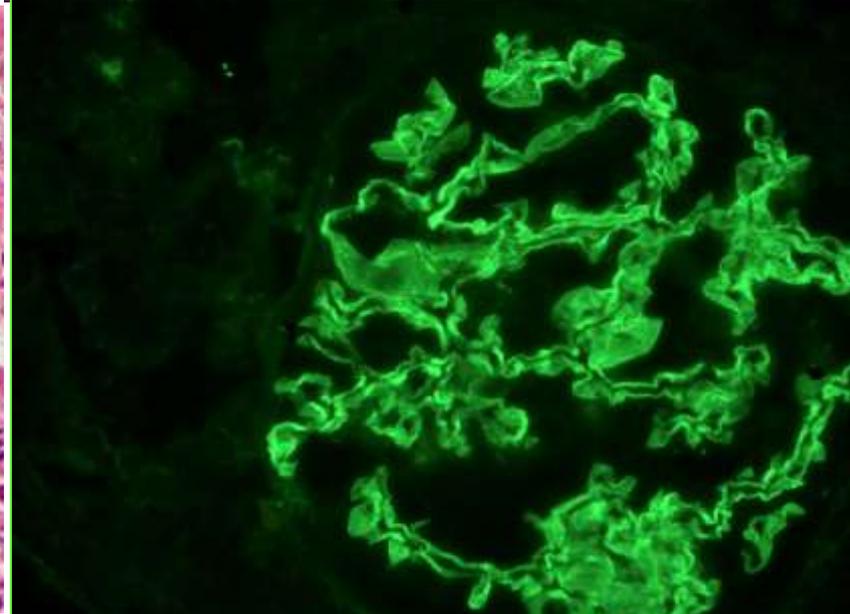
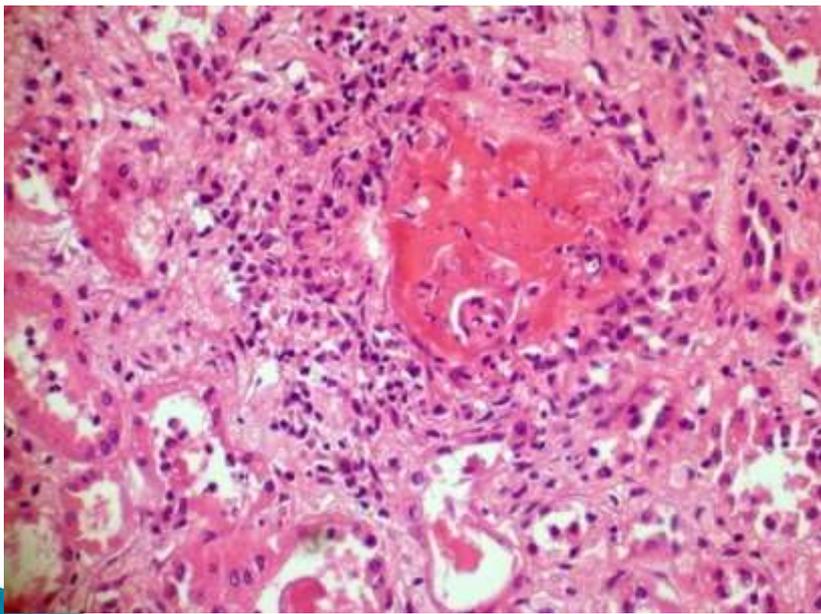
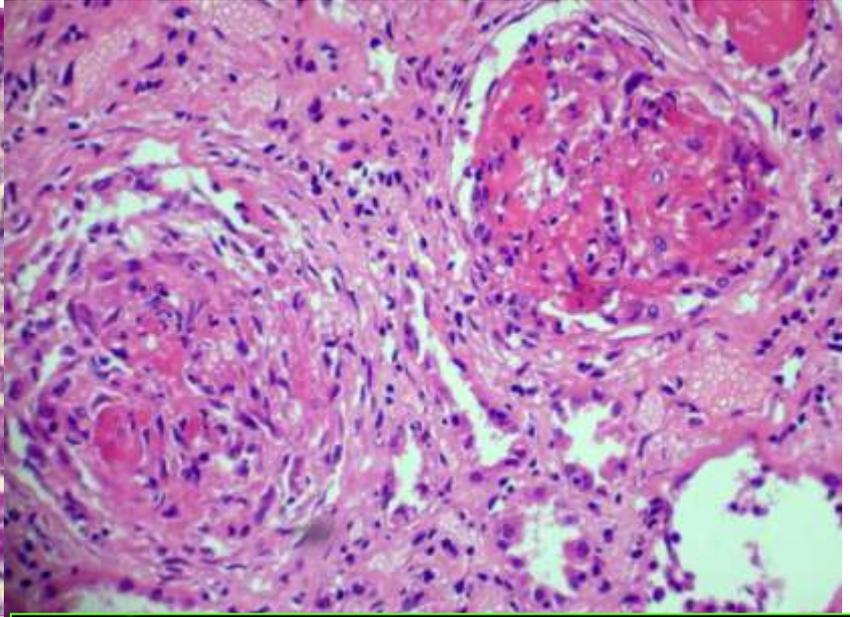
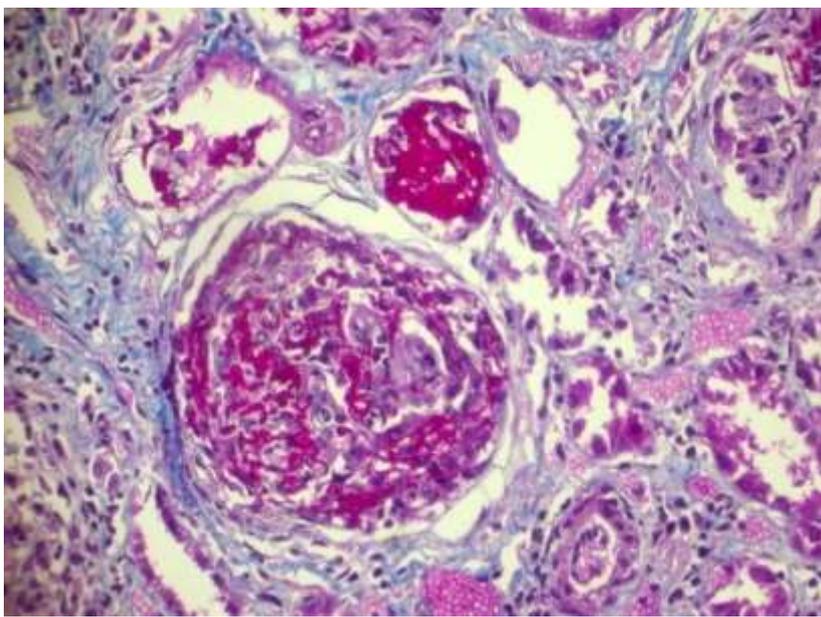
Экстракапиллярный ГН с перекрестным синдромом:
анти-ГБМ/ANCA



$\alpha 3$, тип IV

$\alpha 4$, тип IV

$\alpha 5$, тип IV





ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

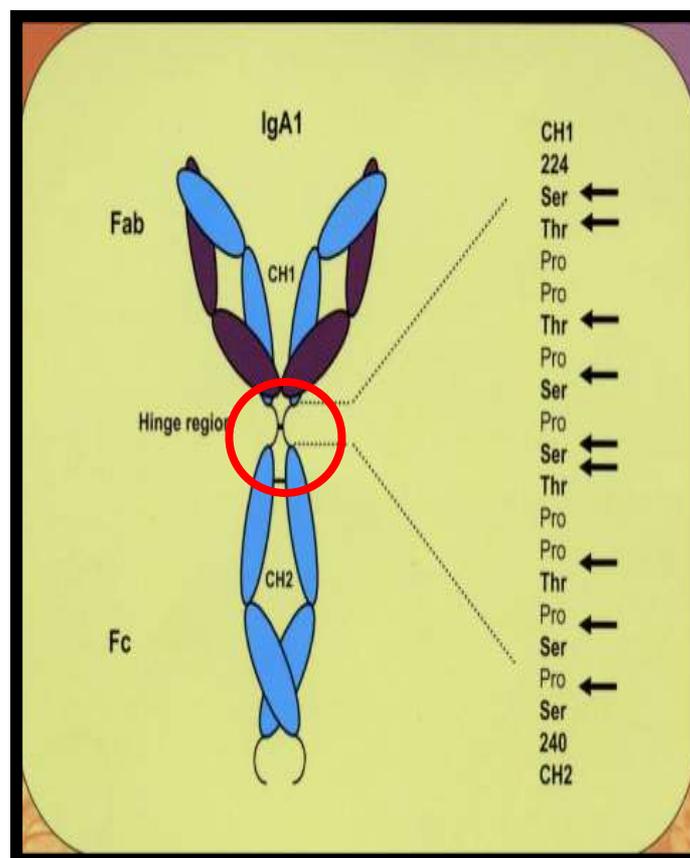
Геморрагический васкулит (пурпура Генох–Шенлейна):

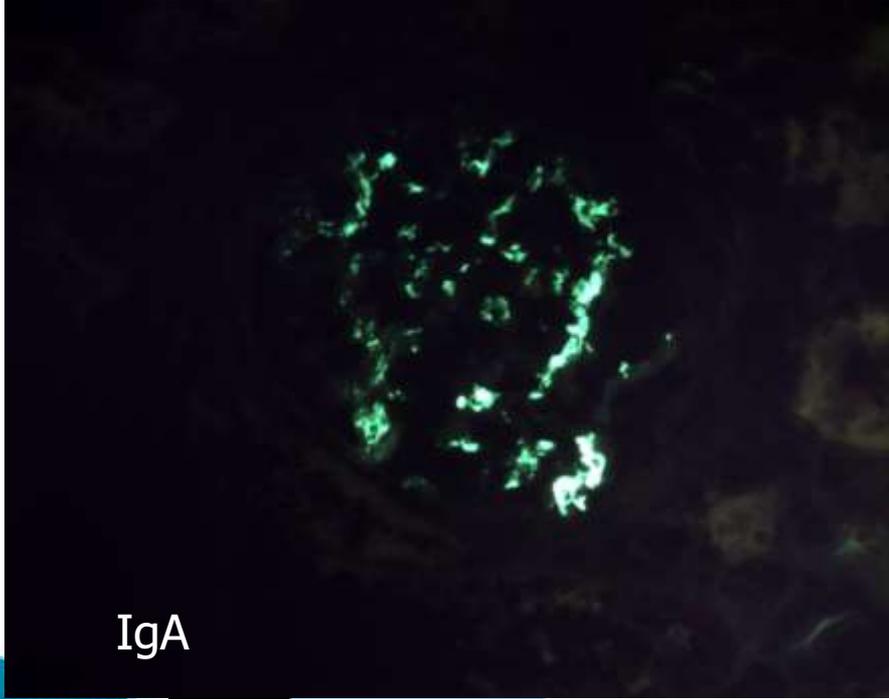
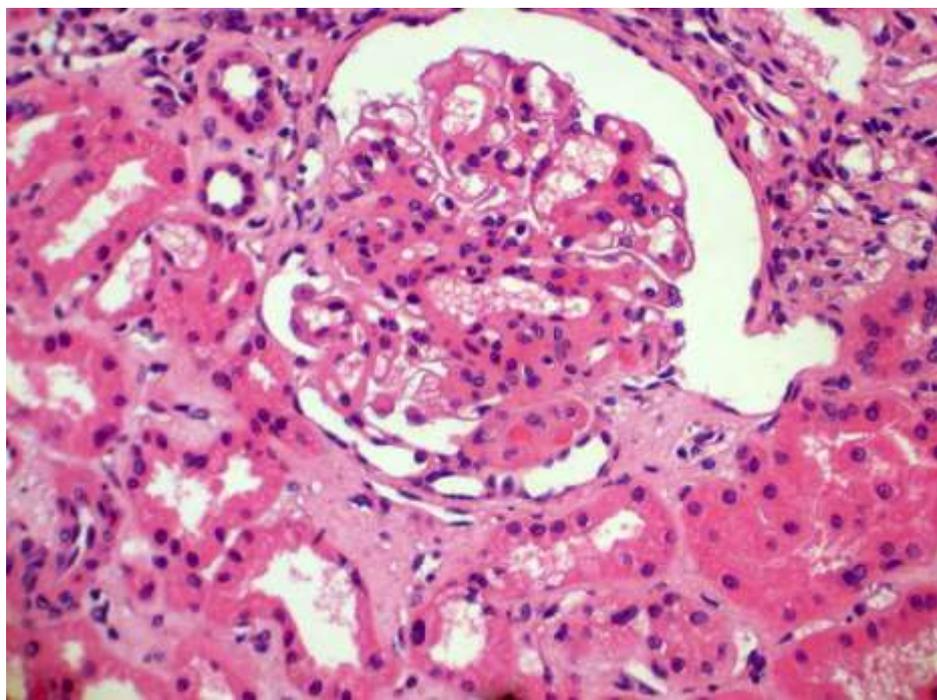
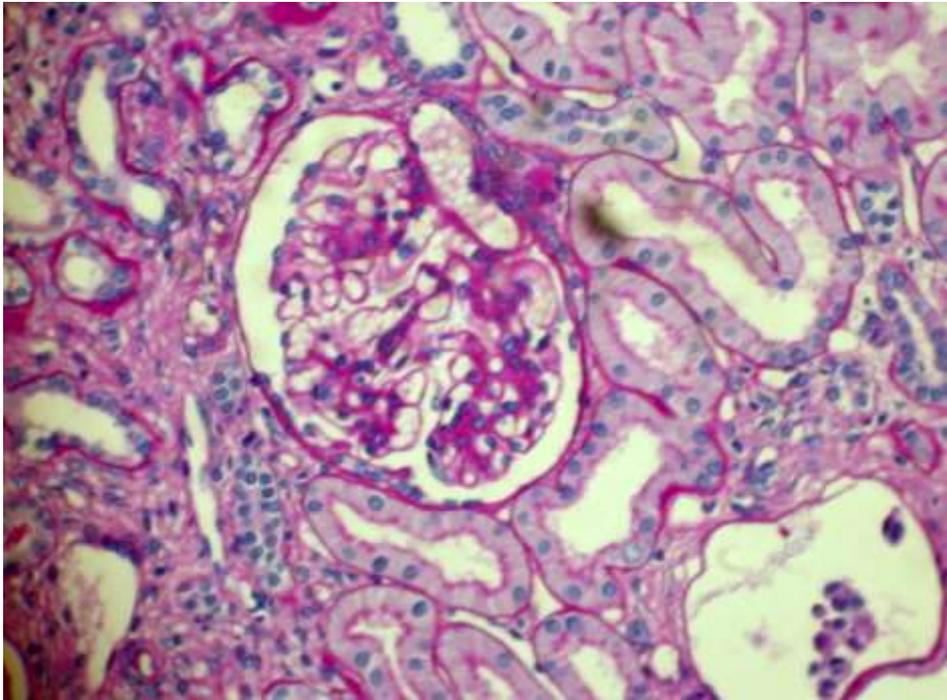
МезПГН (IgA–нефропатия)

Диффузный пролиферативный иммунокомплексный (IgA) ГН

Иммунокомплексный (IgA) полулунный (экстракапиллярный) ГН

иммунокомплексный (IgA) ГН с исходом в ФСГС





IgA



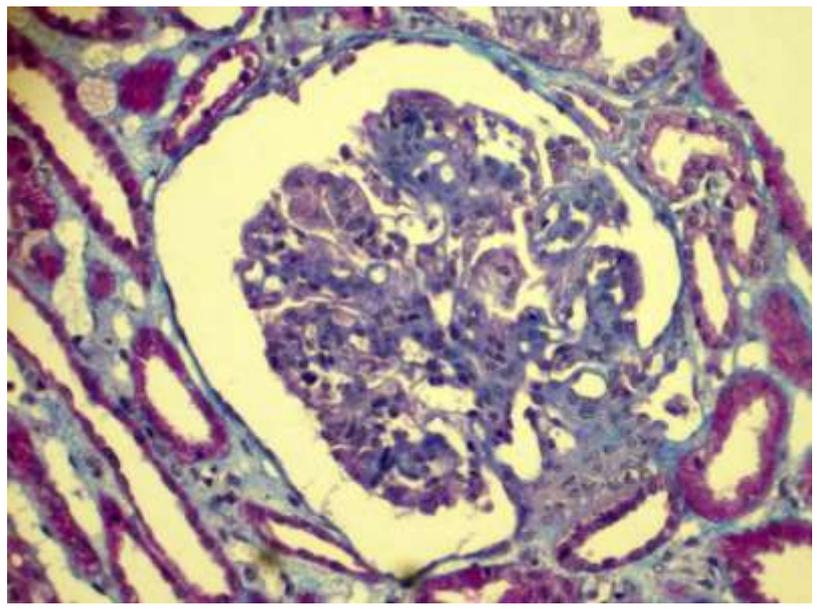
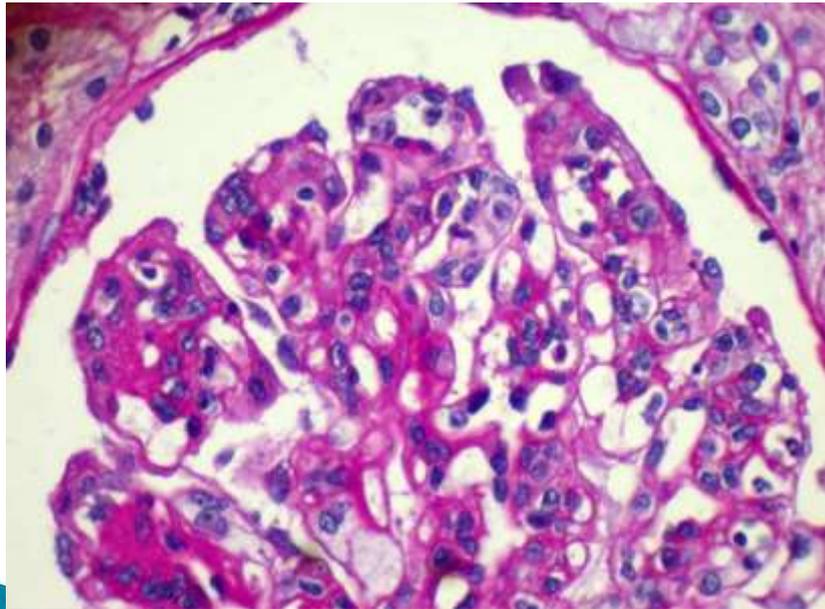
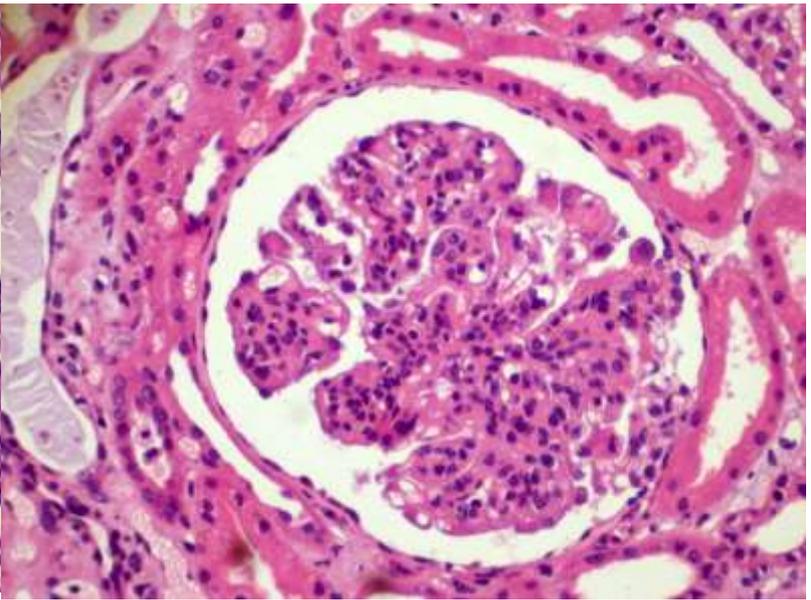
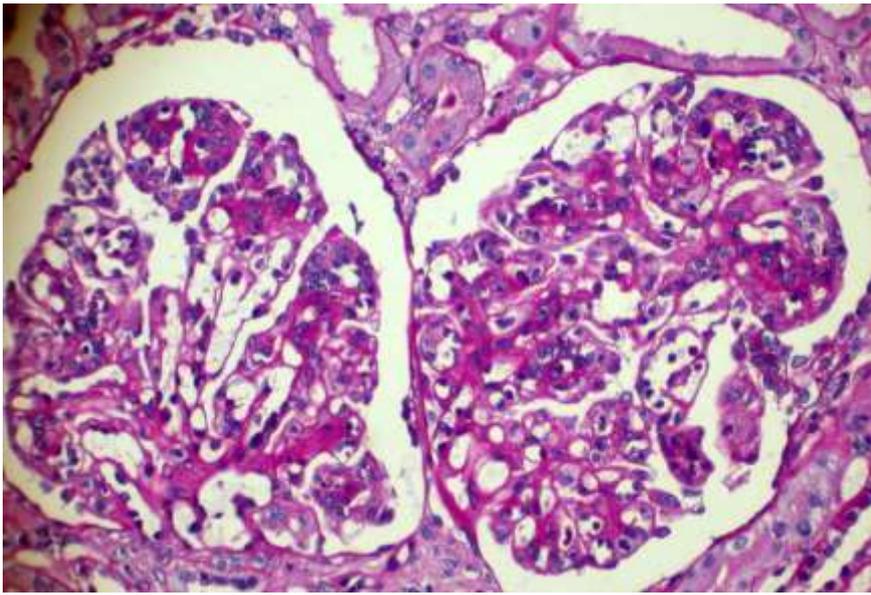
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Криоглобулинемический васкулит (КГВ), чаще всего ассоциирован с HCV-инфекцией:

Криоглобулинемический ГН (МПГН с депозитами IgM и C-3)

Иммунокомплексный полунунный (экстракапиллярный) ГН с депозитами IgM и C-3

Тип криоглобулинемии	Ig	Компоненты	Заболевания
I (10–15%)	Ig M, G, A, Белок Бенс Джонса	Моноклональный КГ	Лимфопролиферативные (ММ, ХЛЛ/НХЛ, болезнь Вальденстрема
II (50–60%)	IgM–IgG IgG–IgG IgA–IgG	Смешанные КГ с моноклональным компонентом	Аутоиммунные (СКВ, СШ) Инфекционные (ВЭБ, HCV и др.) «эссенциальная» криоглобулинемия
III (25–30%)	IgM–IgG IgM–IgG–IgA	Смешанный поликлональный КГ	Обладают акт. РФ



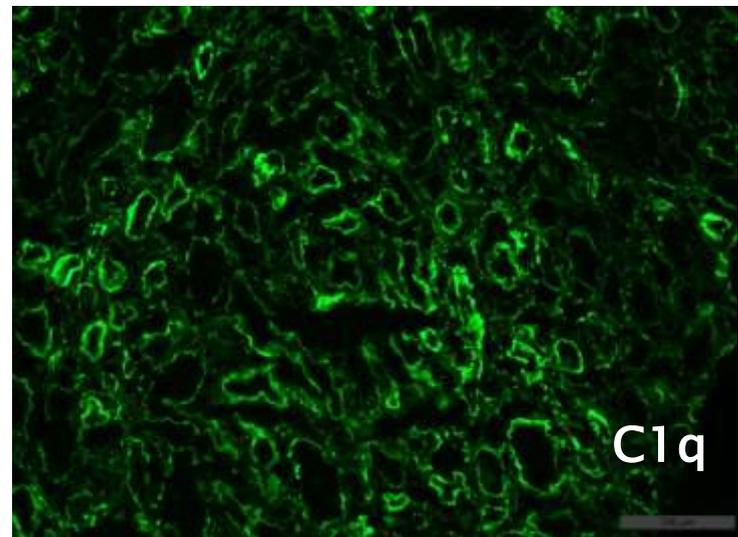
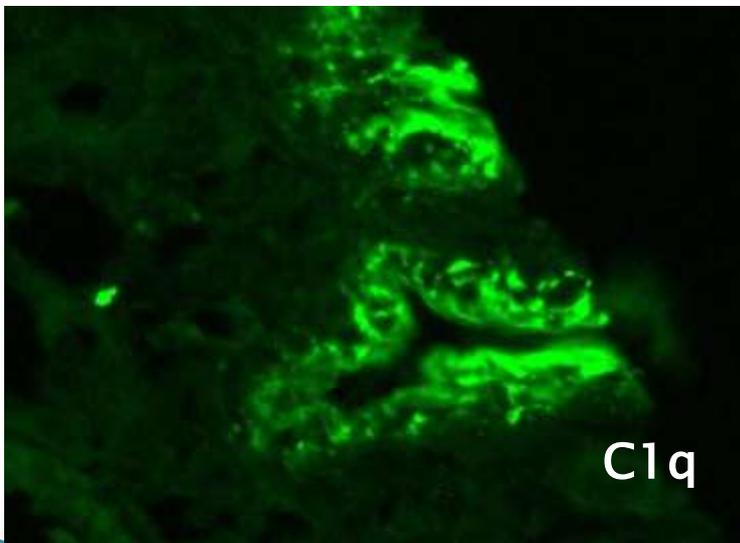
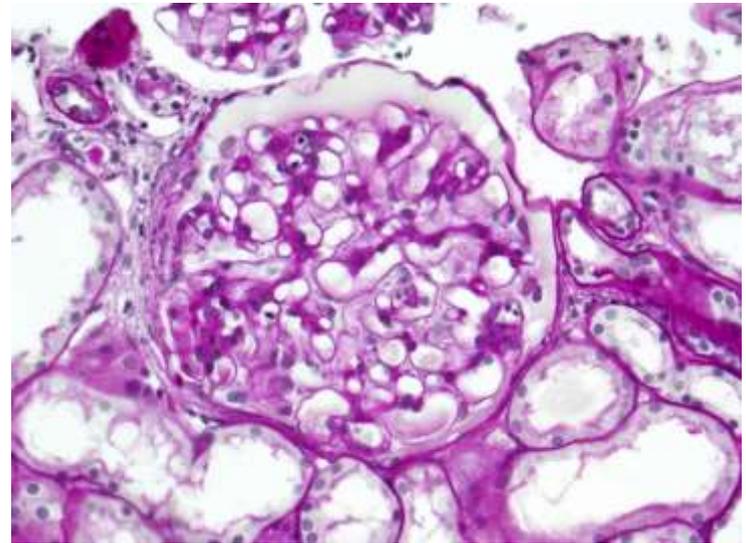
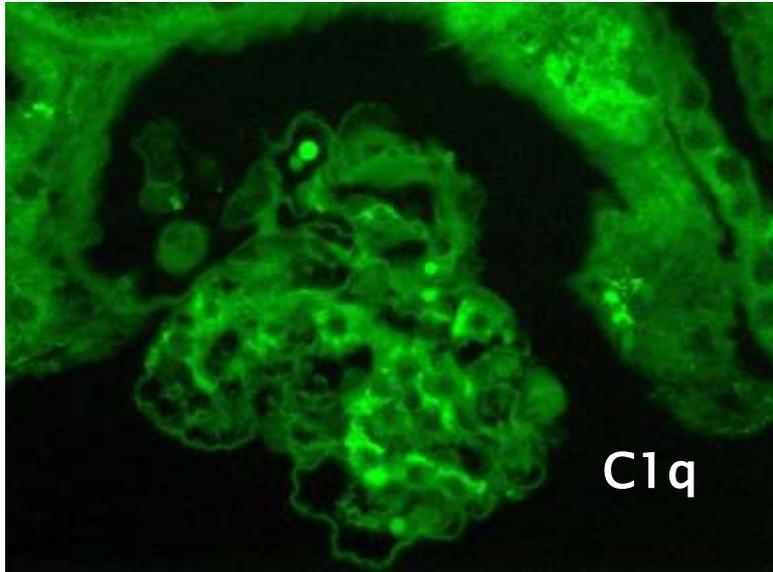


ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Гипокомплементемический уртикарный васкулит (HUV) (анти-C1q-васкулит)



Антитела к C1q > 100 Ед/мл



ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Узелковый полиартериит

Трансмуральный фибриноидный некроз почечных артерий, интерлобулярных, интерлобарных и дуговых артерий почек, в т.ч. с образованием псевдоаневризм – артериальная гипертензия, тромбозы, кровотечения

Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу) и гигантоклеточный артериит

С поражением почечных артерий

МезПГН, МПГН, ЭКГН

Вторичный ретроперитонеальный фиброз

АА–амилоидоз (очень редко)

Болезнь Kawasaki

Некротизирующий артериит интерлобарных и дуговых артерий, очень редко – интерлобулярных артерий

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

Склеродермия (системный склероз)

Медленно прогрессирующая ХПН

Почечный склеродермический криз (тяжелая гипертензия, ОПН) – первичное поражение дуговых и интерлобулярных артерий

ОПН без гипертензии



ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

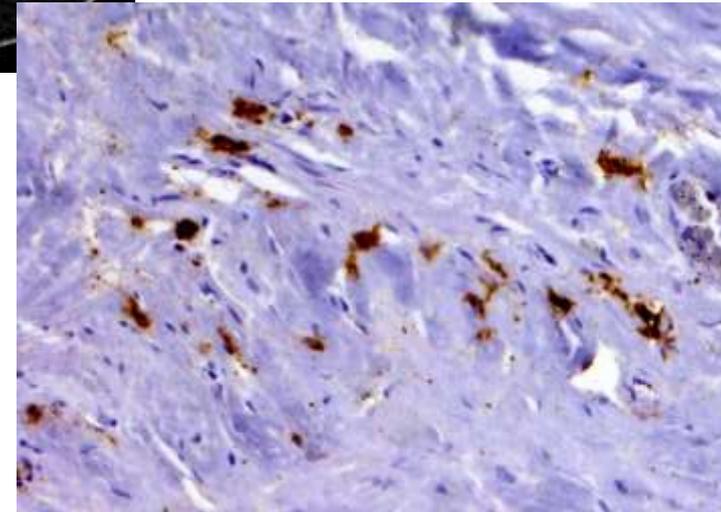
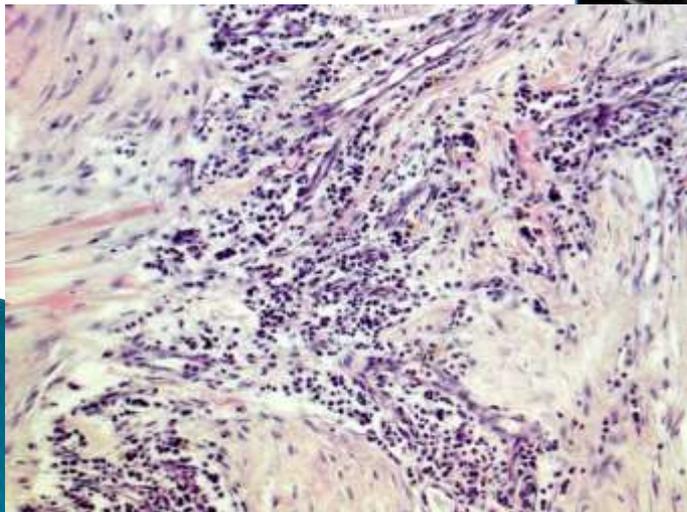
Гипер IgG4-синдром

IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз

Хронический склерозирующий аортит и периаортит
(в т.ч. с ретроперитонеальным фиброзом)

Мембранозная нефропатия

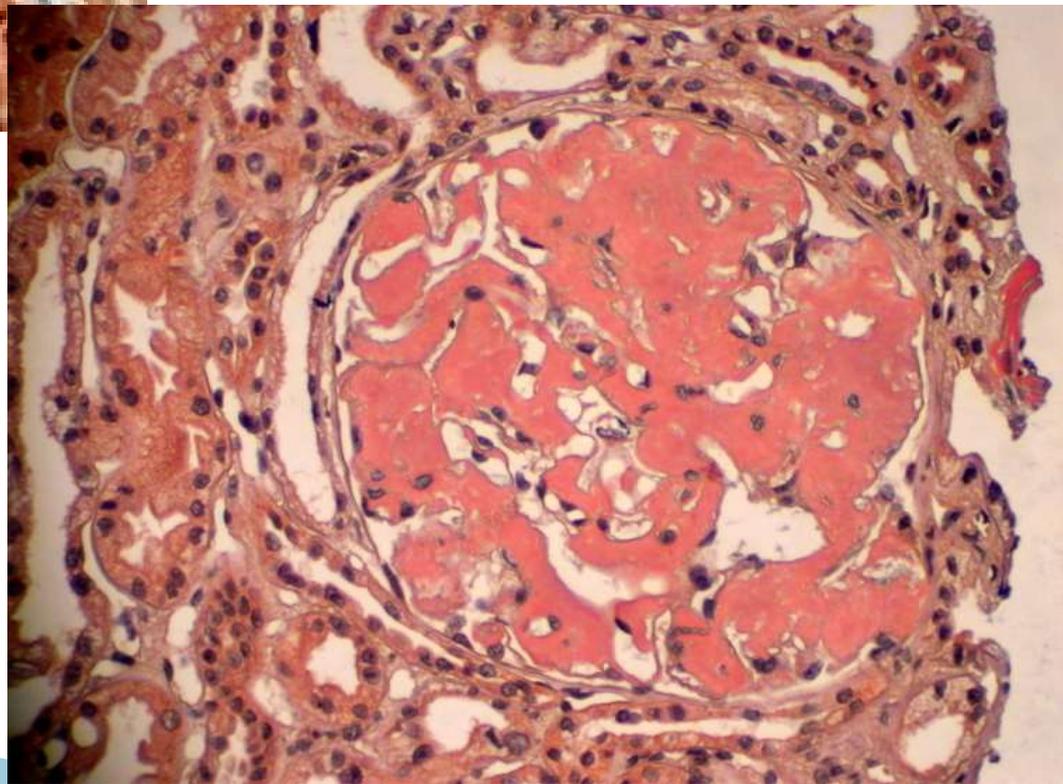
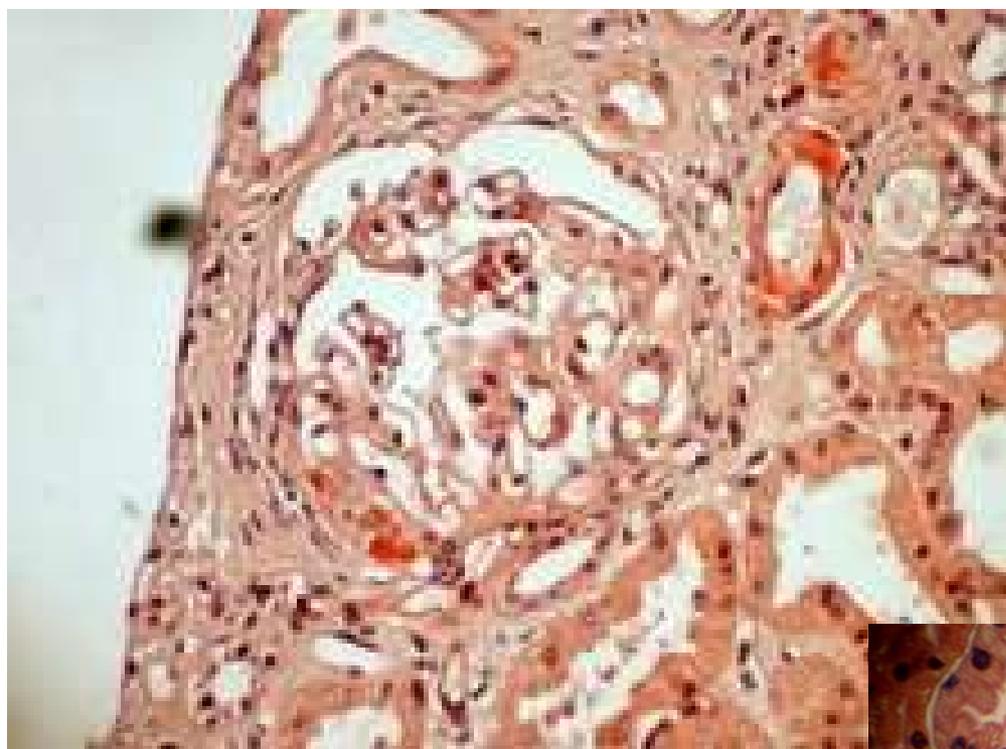
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит



ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

Ревматоидный артрит

	Поражения почек, ассоциированные с РА
	Вторичная МН
	МезПГН (IgA- или IgM-нефропатия)
	Диффузный пролиферативный ГН
	ЭКГН (некротизирующий и полулунный): ревматоидный васкулит, может быть ANCA-позитивным
	AA-амилодоз
	Лекарственные повреждения почек при РА
	Золото: МН, БМИ, острый тубулонекроз
	Пеницилламин: МН, полулунный ГН, БМИ
	НПВС: ОТИН, БМИ, ОТИН+БМИ, острый тубулонекроз
	Циклоспорин: хроническая васкулопатия с ТИН, ФСГС (?)
	Азатиоприн/6-меркаптопурин: острый интерстициальный нефрит
	Ваминдронат: ФСГС





ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

Саркоидоз

интерстициальный (обычно гранулематозный) нефрит

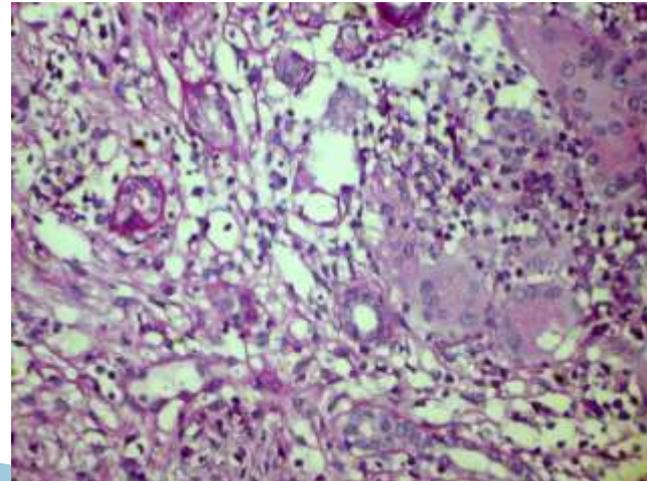
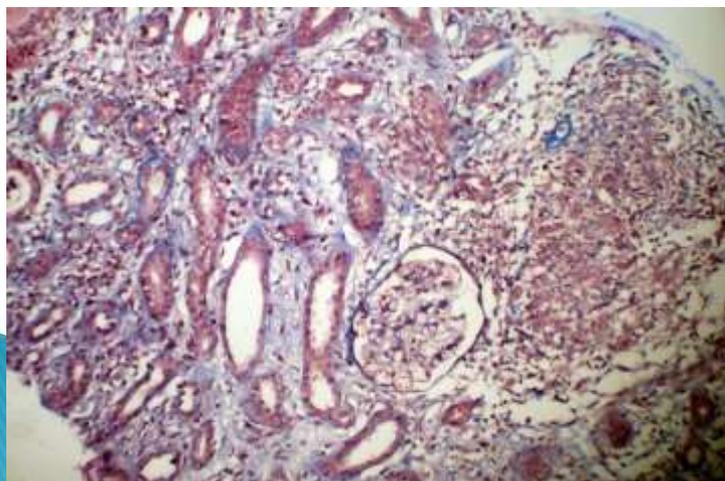
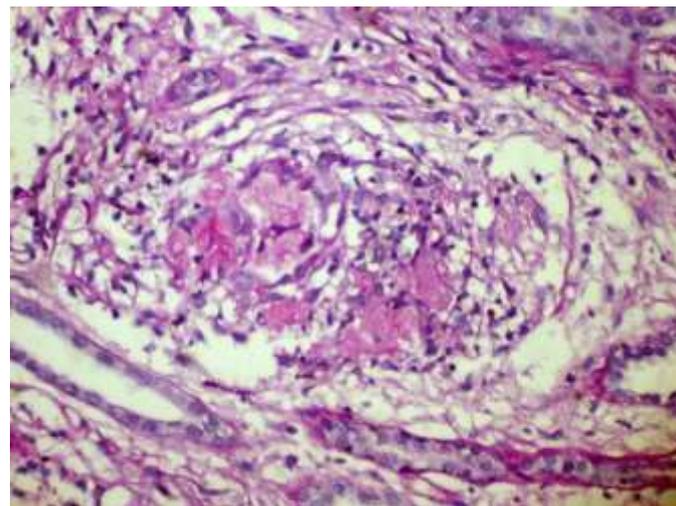
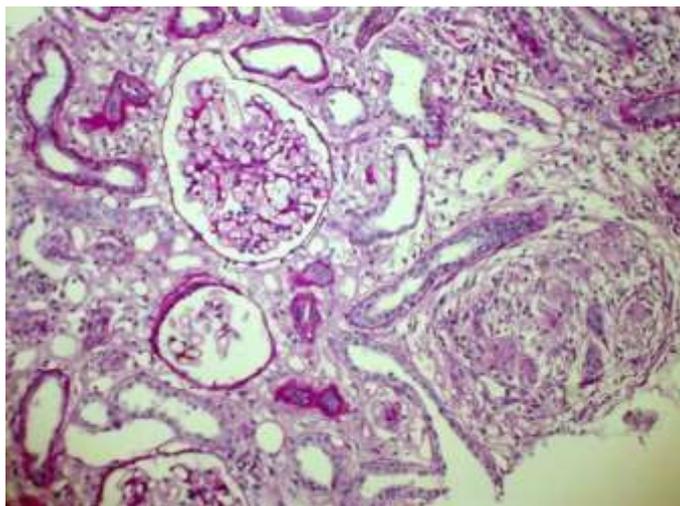
нефролитиаз, нефрокальциноз

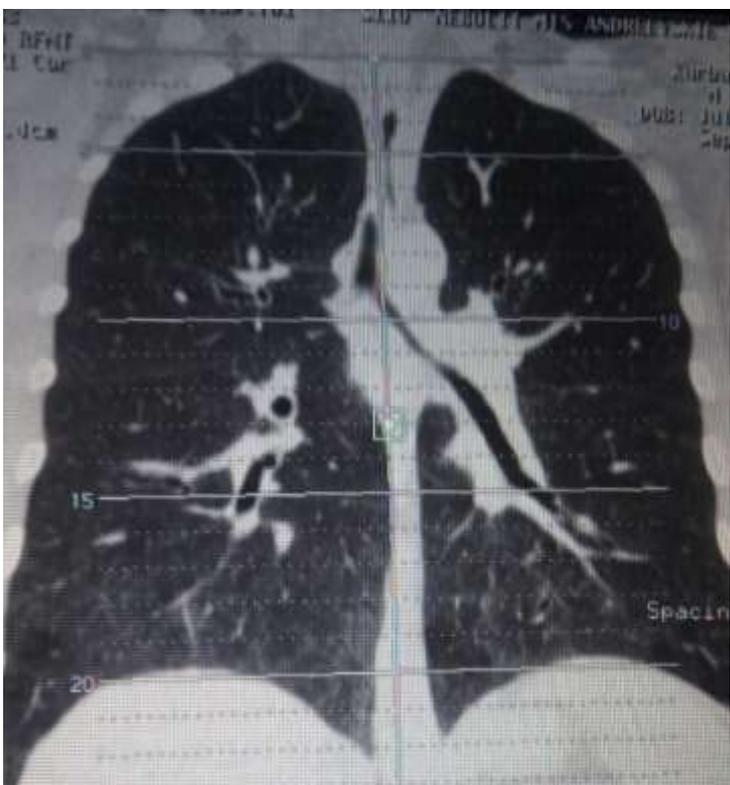
тубулопатии

обструктивная нефропатия вследствие сдавления мочевых путей забрюшинными лимфоузлами

гломерулонефриты (МН, МПГН)

АА-амилоидоз





ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:

Рецидивирующий полихондрит

	полулунный гломерулонефрит
	МезПГН
	вторичная МН

Синдром Шегрена

	ренальный тубулярный ацидоз 1 типа
	почечный несахарный диабет
	острый интерстициальный нефрит
	гиперкальциурия
	проксимальные тубулярные расстройства

Дерматомиозит/полимиозит

	МезПГН с депозитами IgM
	ОПН вследствие миоглобинурии

Смешанное заболевание соединительной ткани

	вторичная МН
	вторичный МПГН

Острая ревматическая лихорадка

	МезПГН
--	--------

Анкилозирующий спондилит и синдром Рейтера

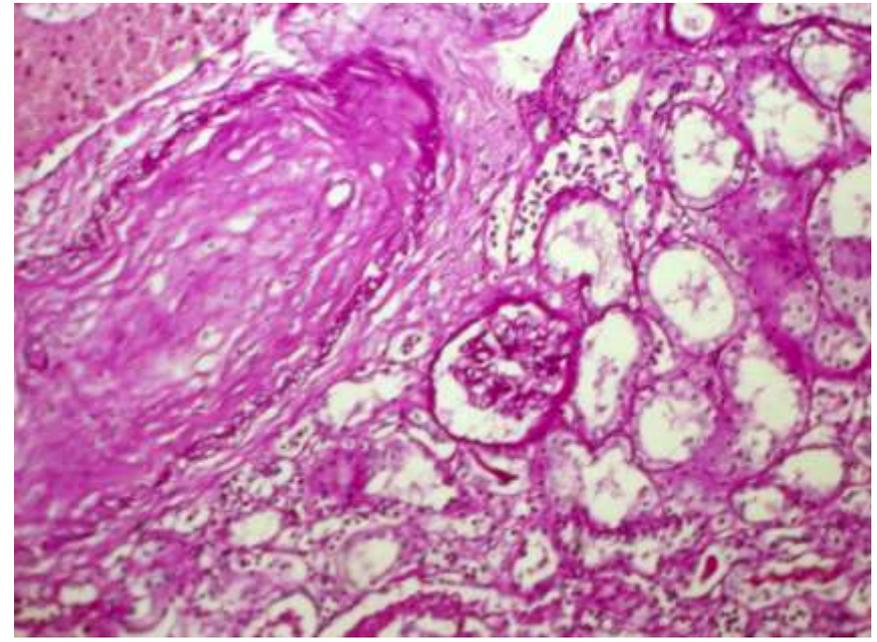
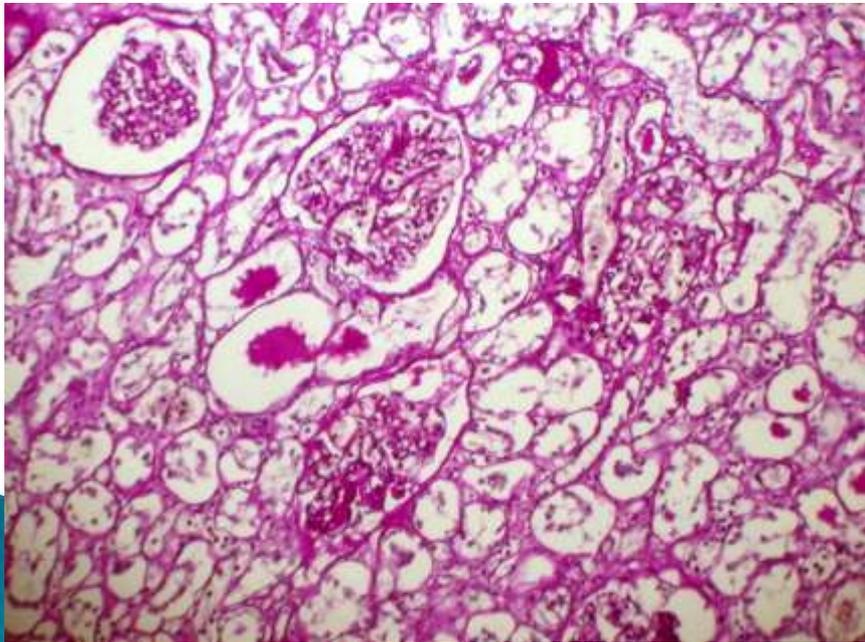
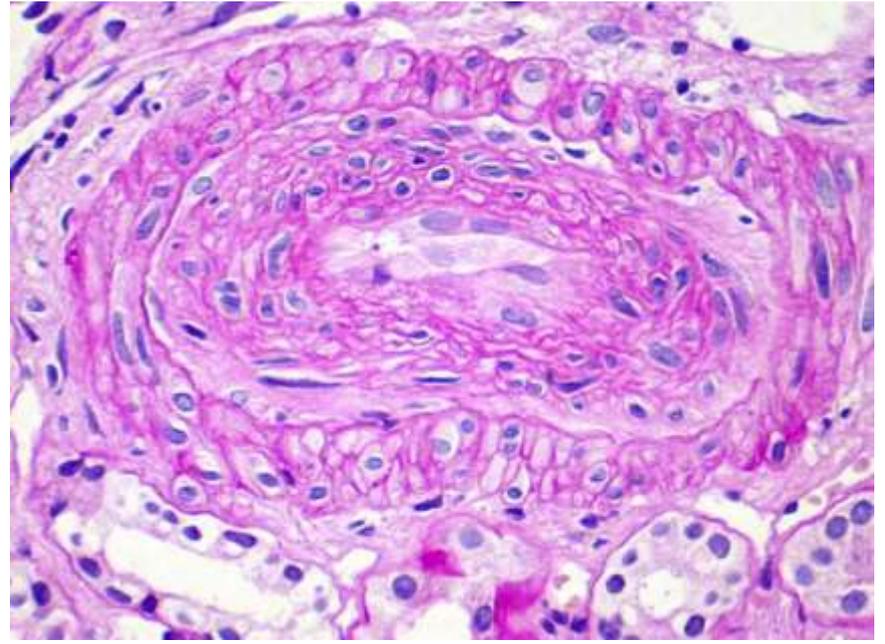
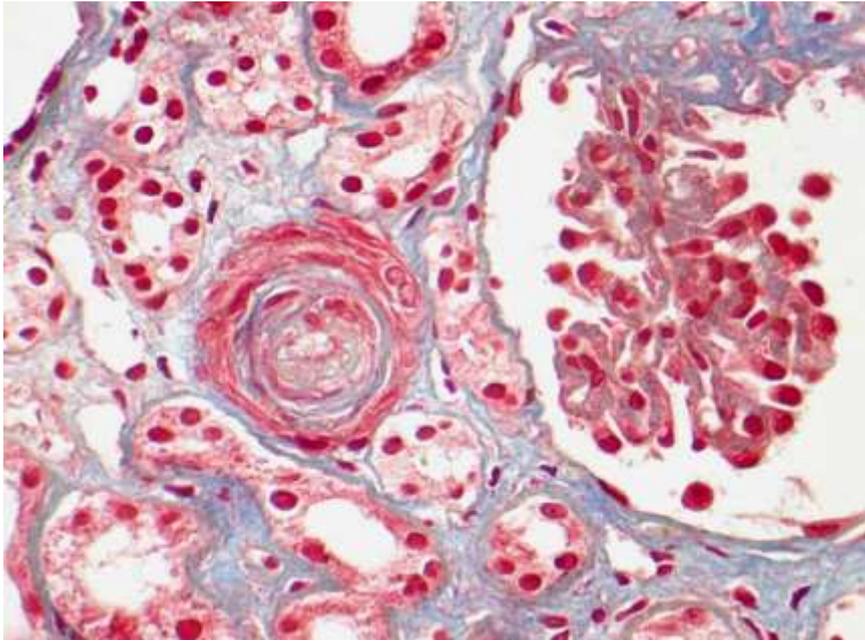
	МезПГН (IgA-нефропатия)
	ретроперитонеальный фиброз
	AA-амилоидоз

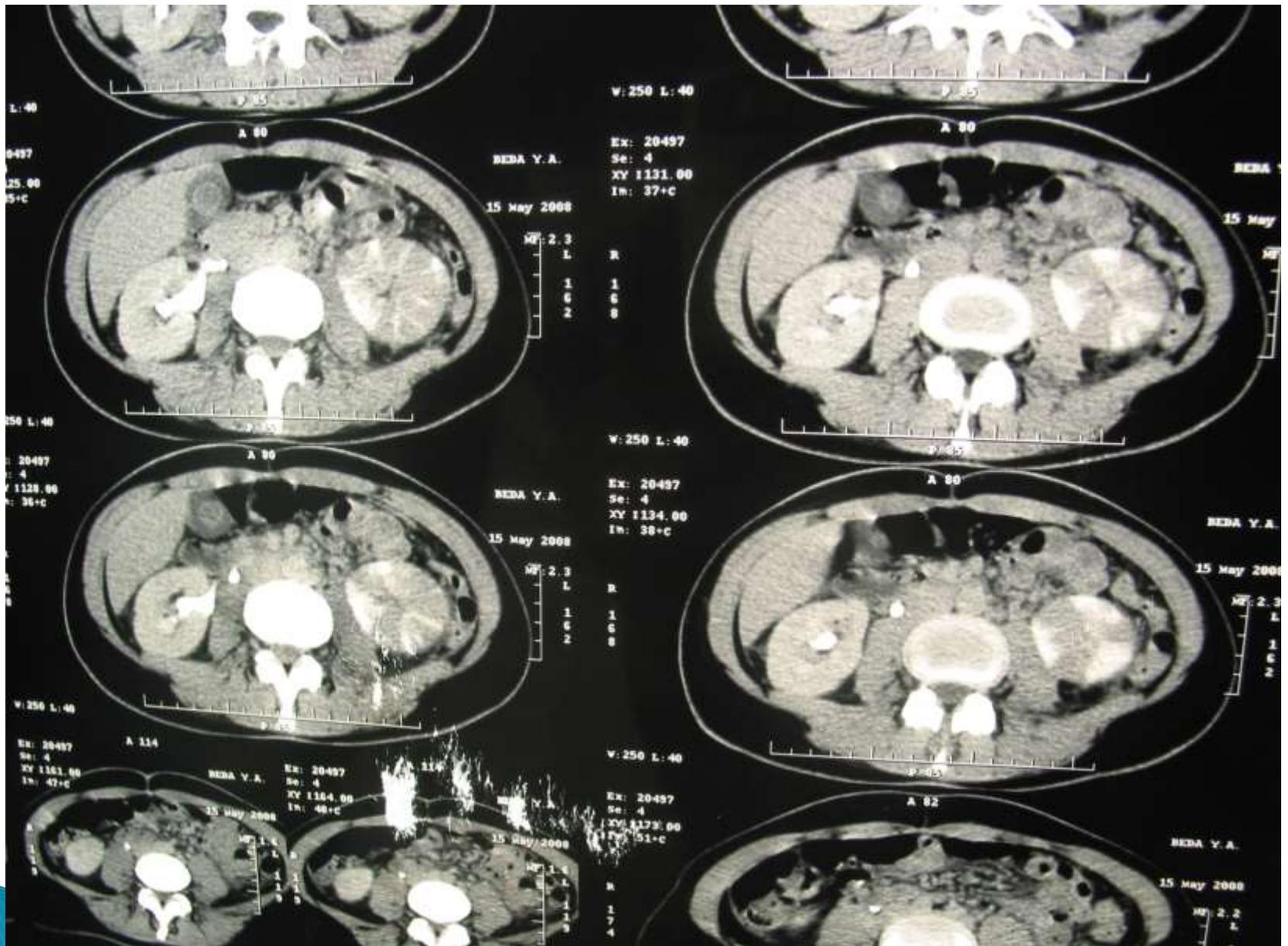
Болезнь Крона, НЯК

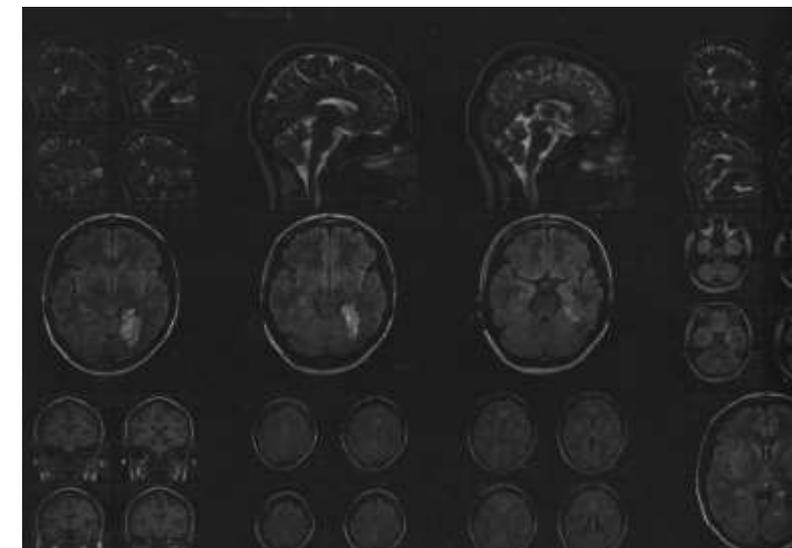
	Вторичная МН
	МезПГН (IgA-нефропатия)
	AA-амилоидоз

**ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ (АФС) –
тромботическая микроангиопатия, тромбозы почечных вен и артерий:**

	Первичный АФС (в отсутствие системных заболеваний)
	Катастрофический АФС (острый мультиорганный тромбоз)
	Вторичный АФС:
	аутоиммунные заболевания
	СКВ
	первичный синдром Шегрена
	ревматоидный артрит
	системный склероз (склеродермия)
	системные васкулиты
	дерматомиозит
	болезнь Крона
	анкилозирующий спондилит
	височный артериит







ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП) – тромботическая микроангиопатия

Генетически обусловленная

Приобретенная

аутоиммунная (в т.ч. при СКВ)

на фоне инфекций (в т.ч. при ВИЧ)

ДРУГИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ

Аутоиммунные заболевания

Склеродермия

РА

Синдром Стилла

Анкилозирующий спондилит

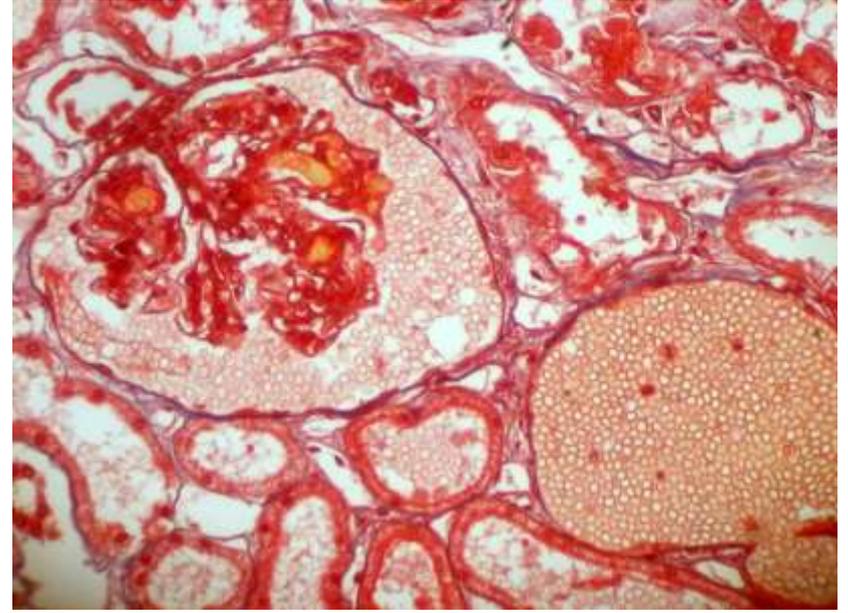
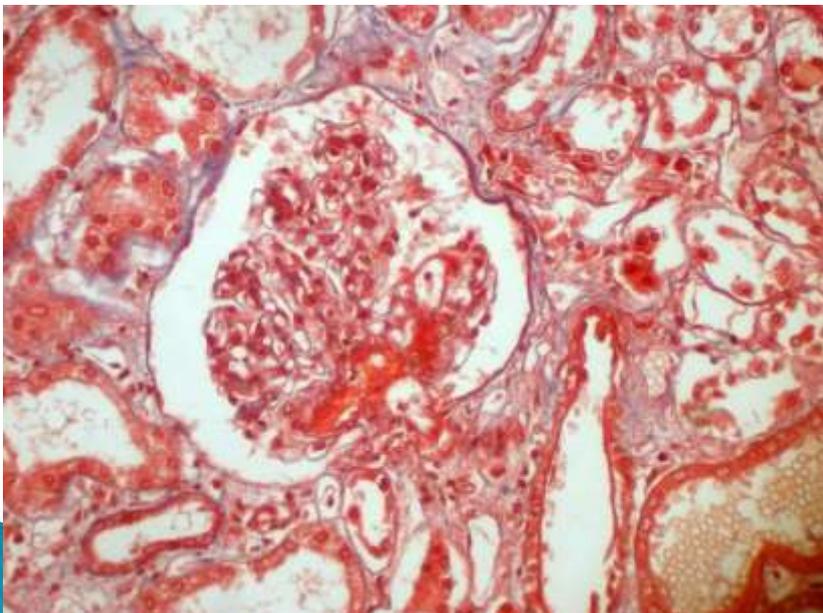
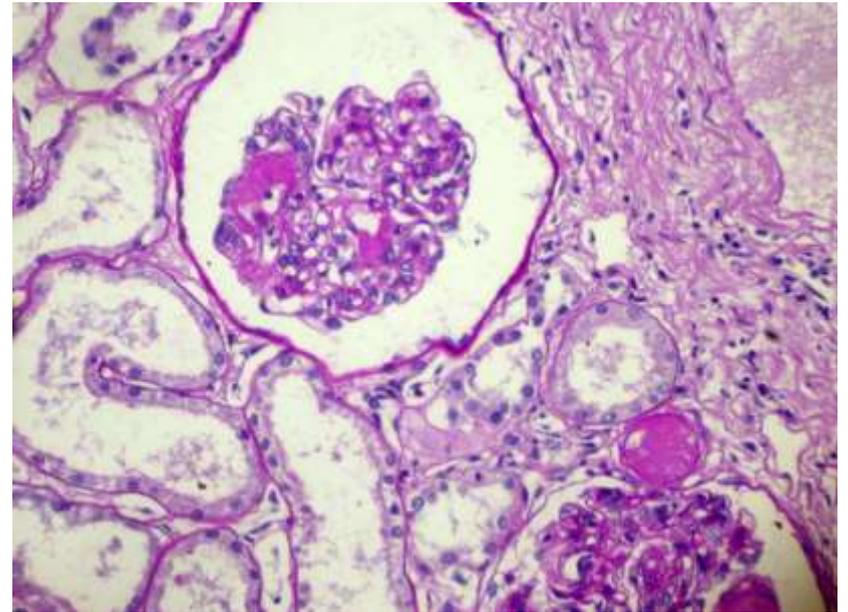
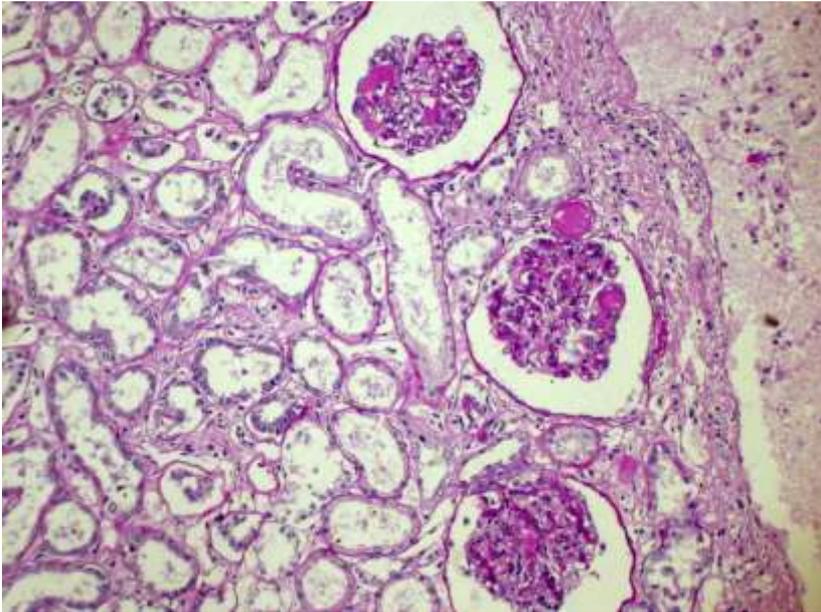
Синдром Шегрена

Дерматомиозит

Болезнь Бехчета

Узелковый полиартериит

НЯК



Несколько слов о лечении

Общепринятая терапия ВН, АНЦА-ассоциированных васкулитов, криоглобулинемического васкулита, тяжелых форм Ig-A васкулита и подходы к лечению поражений почек при АФС, ТТП, гипокомплементемическом уртикарном васкулите, саркоидозе, IgG4-ассоциированной болезни:

- Кортикостероиды
- Циклофосфамид
- Плазмаобмен
- В/в иммуноглобулин
- Микофенолаты
- Азатиоприн
- Антикоагулянты
- Дезагреганты

**Доступная в настоящее время биологическая терапия:
АНЦА–ассоциированные васкулиты**

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

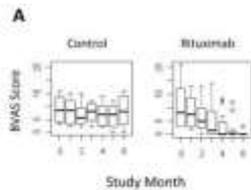
13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии ЦФ и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритуксимаб (1C), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2C), или плазмаферез (2D).



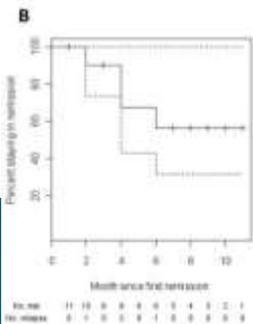
Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA–associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients.

Ритуксимаб вызывает ремиссии ААВ и способен также поддерживать ремиссии лучше, нежели чем другие препараты, хотя требуется соблюдение предосторожностей в отношении бактериальных инфекций *P. Charles et al 2013*

Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV
9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (IgG/IgM), с нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек или с явным обострением криоглобулинемии, мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритуксимабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метил-преднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)



A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Ритуксимаб является хорошо переносимым и эффективным лечением у пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, у которых противовирусная терапия была безуспешной
Sneller et al 2012



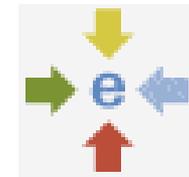
Волчаночный нефрит

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии, мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или ингибиторами кальциневрина. (2D)



4.4 Циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) или ритуксимаб при ВН V класса рекомендуются в качестве альтернативных вариантов лечения или у больных, не отвечающих на стандартную терапию

4.9. Лечение рефрактерных форм ВН. В случае неуспешного лечения микофенолатами или циклофосфамидом или при выраженных побочных действиях препаратов, мы рекомендуем переводить пациентов с МФК на ЦФ, или с ЦФ на МФК, или назначать ритуксимаб



Синдром Гудпасчера

По данным отдельных сообщений, ритуксимаб применяли либо в качестве инициальной терапии, либо как терапию второго ряда у пациентов, не ответивших на циклофосфамид или в связи с побочными эффектами последнего

У всех больных лечение привело к исчезновению антител к ГБМ, однако почечные исходы были различными

Shah Y et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. QJM. 2012

Syeda U.A/ et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case based review. Semin Arthritis Rheum. 2013

Антифосфолипидный синдром

В лечении катастрофического АФС применяются антикоагулянты, кортикостероиды, плазмаобмены и в/в иммуноглобулин

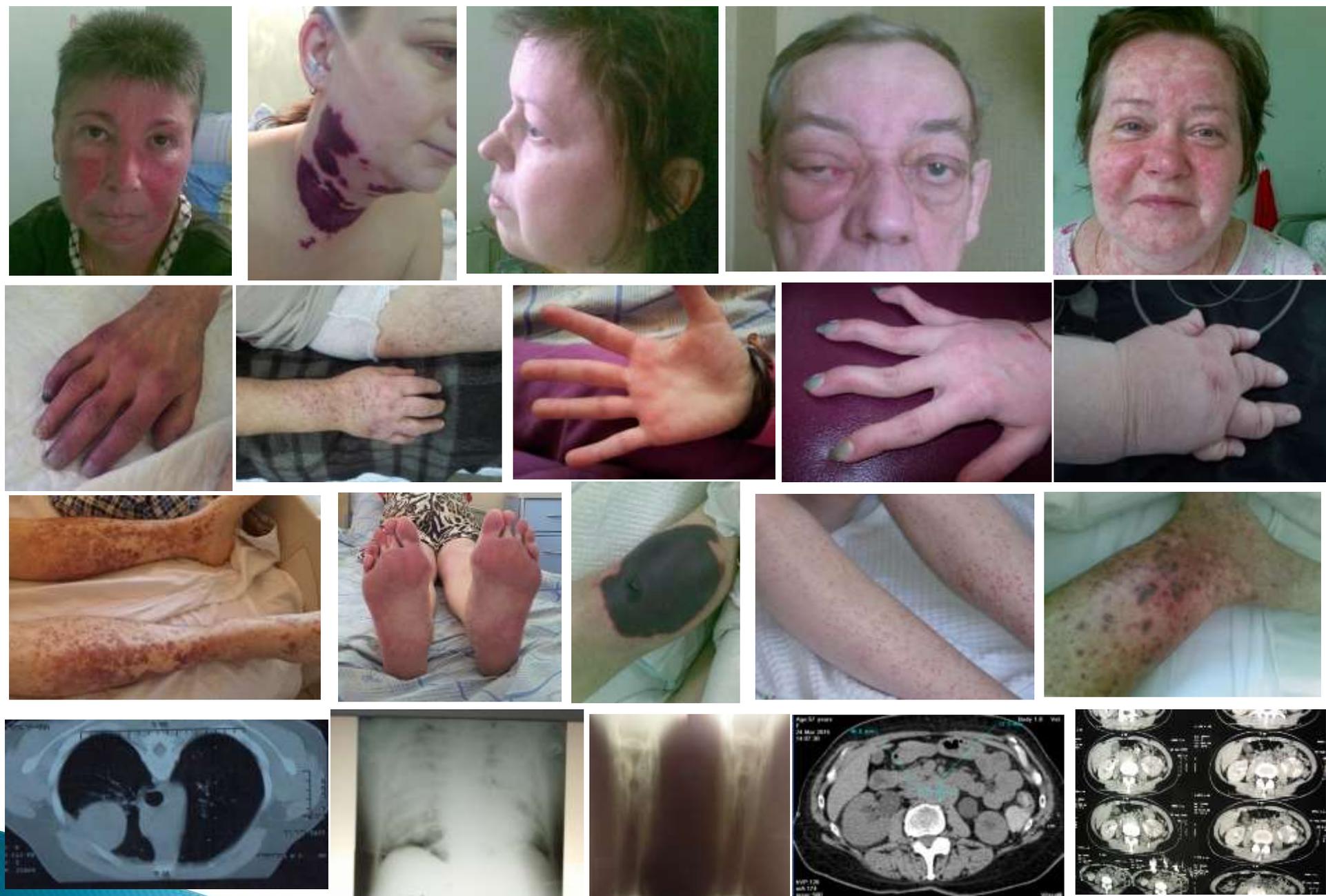
При использовании комбинации КС, ПО и ВИГ достигнуты наилучшие результаты – эффективность достигает 77,8%

Ритуксимаб, простациклин, дефибротиды и фибринолитики могут применяться в лечении рефрактерных вариантов КАФС

Wijetilleka, Scoble & Khamashta 2012

Другие заболевания:

Имеются сообщения о применении ритуксимаба при ТТП, IgG4-ассоциированной болезни, гипокомплементемическом уриткарном васкулите



Что нам поможет? анамнез, внепочечные проявления, серология, морфология