



СЧВ : Up to date

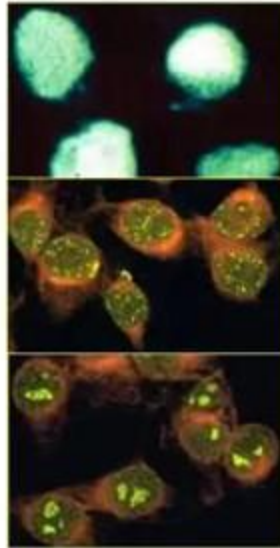


Systemic Lupus Erythematosus

Multisystem disease

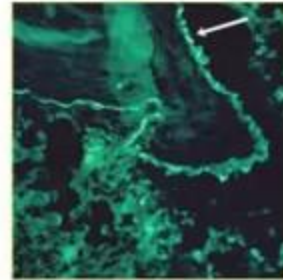


Autoantibodies



Immune complexes

Skin



Kidney



М.Б.Величко

ДУ “Інститут нефрології НАМН”



- ▶ Визначення
- ▶ Фактори ризику
- ▶ Розповсюдженість
- ▶ Діагностика
- ▶ Лікування



- ▶ **СЧВ** — захворювання, обумовлене імуноопсередкованими системними змінами з продукцією в організмі пацієнта широкого спектру антитіл до різних складових клітинного ядра і цитоплазми (аутоантитіл), порушенням клітинної ланки імунітету, гіпокомплементемією і відкладеннями імунних комплексів .



розповсюдженість

- ▶ У світі близько 1.000.000 хворих на СЧВ. Захворюваність складає від 4 до 250 випадків на 100 000 населення
- ▶ Люпус нефрит виникає приблизно у 38% хворих з СЧВ, при чому серед них європейців **12–33%**, афро-американців, жителів карибського басейна **40 – 69%**, латино-американців (**36–61%**) та пацієнтів азіатського походження (індійці, китайці; **47 –53%**)
- ▶ у 40 –60% хворих на час діагностики СЧВ є розгорнута картина ураження нирок
- ▶ Вірогідність розвитку СЧВ у чоловіків у 8–10 разів менша, ніж у жінок



Al Arfaj AS, Khalil N. Lupus 2002; 11: 152–160.
Seligman VA, Lum RF, Olson JL et al. Am J Med 2002;
112: 726–729.

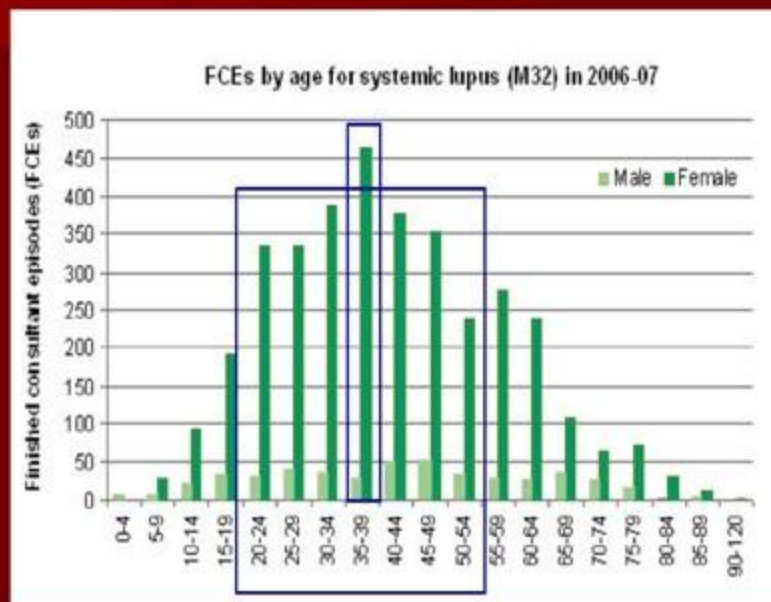


Фактори ризику

- ▶ **Молодий вік**
- ▶ **Жіноча стать**
- ▶ **Вплив УФ-опромінення**
- ▶ **Наявність у фенотипі незалежних генів: HLA A1, B8, DR2, DR3.**
- ▶ **Виявлення аутоантитіл в доклінічну стадію**
- ▶ **Наявність СЧВ у близнюка, сестри, брата**

Systemic Lupus Erythematosus

Source: UK National Health Service Health and Social Care Information Center



All Hospitalizations in UK from 2006-2007 with M32 Diagnostic Code

Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort.

Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Arthritis Rheum. 2012 Dec;64(12):4021-8.



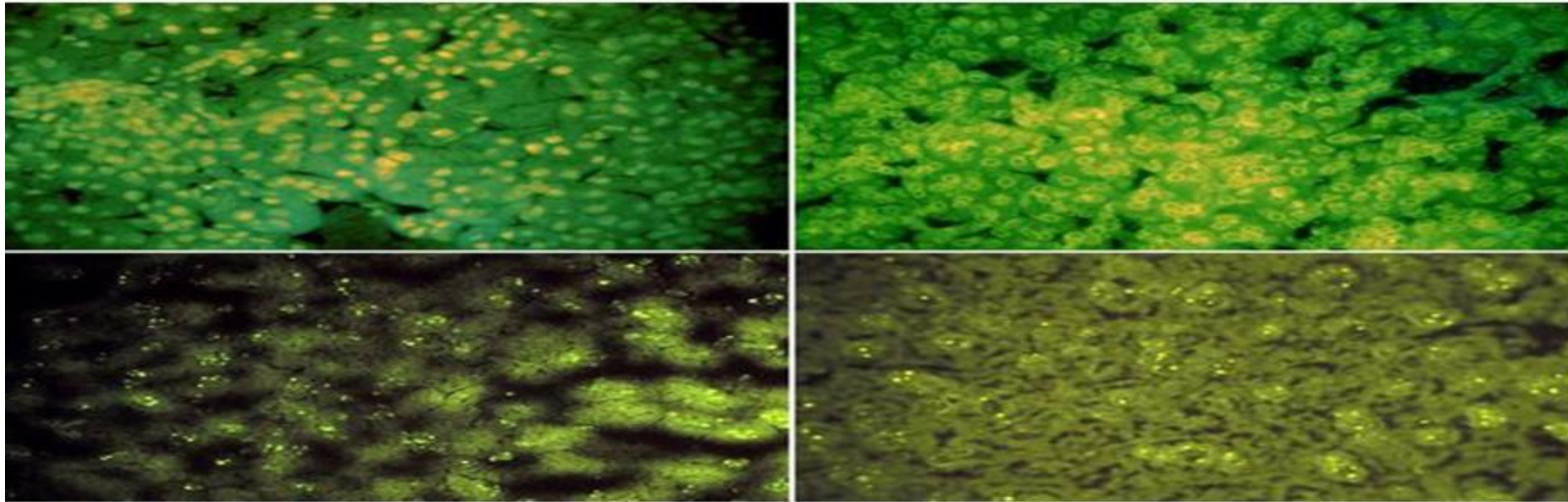
Критерії діагностики СЧВ

Клінічні

- ▶ 1.Свіжі (гострі, активні) ураження шкіри
- ▶ 2.Хронічні ураження шкіри
- ▶ 3.Виразки слизової в роті чи в носі
- ▶ 4.Алопеція (дифузне стончення і підвищена ламкість волосся)
- ▶ 5.Синовіти 2 і більше суглобів, скованість~30 хвилин
- ▶ 6.Плеврит, перикардит (підтверджені: рентген, ЕКГ, аускультация)
- ▶ 7.Протеїнурія ≥ 0.5 г чи еритроцитурія + циліндри
- ▶ 8.Психоневрологічні порушення
- ▶ 9.Гемолітична анемія
- ▶ 10.Лейкопенія < 4.000 або лімфопенія < 1.000
- ▶ 11.Тромбоцитопенія < 100.000

Імунологічні

- ▶ 1.АНА $>$ норми
- ▶ 2.А-ДНК а/т в 2 рази $>$ норми за ELIZA
- ▶ 3.А-SM +
- ▶ 4.Будь-які антифосфоліпідні антитіла
- ▶ 5.Низькі рівні компонентів комплементу C3, C4, CH50
- ▶ 6.Coombs тест +



ACR, 1997

- ▶ 1. LE-клітини
- ▶ 2.Sm
- ▶ 3.A-ДНК
- ▶ 4. ANA Норма <1:40
- ▶ 5. a-КЛ/вовчаковий антикоагулянт/RW+

Імунологічні
показники

SLICC, 2012

- ▶ **LE-клітини виключено**
- ▶ Додатково:
- ▶ 1.C3
- ▶ 2.C4
- ▶ 3.CH50
- ▶ 4.Direct Coombs тест (за відсутності гемолітичної анемії)



ANA

- ▶ СЧВ – 95%
- ▶ Склеродермія – 85%
- ▶ MCTD – 93%
- ▶ Полі\дерматомиозит – 61%
- ▶ RA – 33%
- ▶ с-м Шегрена – 48%
- ▶ Медикаментозний люпус – 100%
- ▶ Дискоїдний люпус – 15%
- ▶ Системні форми ЮРА – 71%
- ▶ Тиреоїдит Хашимото – 46%
- ▶ Хвороба Грейвса – 50%
- ▶ Аутоімунний гепатит – 63 %
- ▶ Аутоімунний холангіт – 100%
- ▶ Інфекційні гепатити, ТБС, СНІД, онкопатологія – рідко
- ▶ Хибнопозитивний – 1:40 до 32% в популяції.



Достовірний діагноз СЧВ:

- ▶ – *Наявність 4-х критеріїв*
- ▶ – 3 них 1 клінічний + 1 імунологічний
- ▶ або
- ▶ – Морфологічні ознаки вовчакового нефриту + АНА/А-ДНК
- ▶ для оцінки активності СЧВ використано індекси наступних шкал: British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) та Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

SLE Disease Activity Index включає 24 (16-клінічних та 8 лабораторних) ознак СЧВ

Відмічаються ознаки СЧВ, які були у пацієнта протягом 10 днів до огляду незалежно від їх покращення/погіршення.



Про наявність люпус-нефриту у пацієнта з СЧВ слід думати якщо:

- ▶ Є порушена функція нирок
- ▶ протеїнурія,
- ▶ артеріальна гіпертензія,
- ▶ або гематурія (еритроцитурія), (особливо за наявності акантоцитів) ниркового походження
- ▶ лейкоцитурія за відсутності ІСС
- ▶ еритроцитарні та лейкоцитарні циліндри.

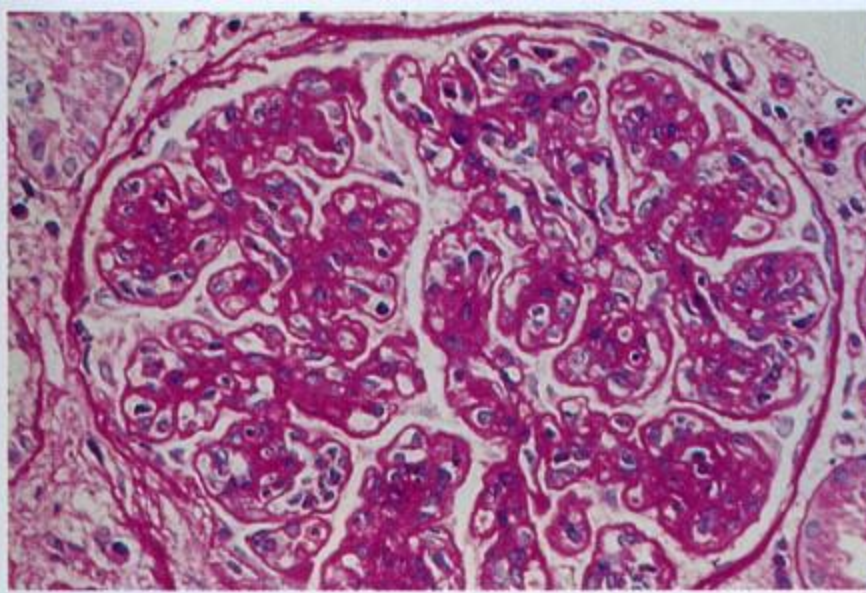
**Частота нефриту у хворих на СЧВ складає 50-80%
У 25-50% хворих ознаки ураження нирок з'являються в дебюті СЧВ
5-річна виживаемість пацієнтів з люпус-нефритом від 80 до 67%.**

Люпус-нефрит має бути підтвердженим даними нефробиопсії.

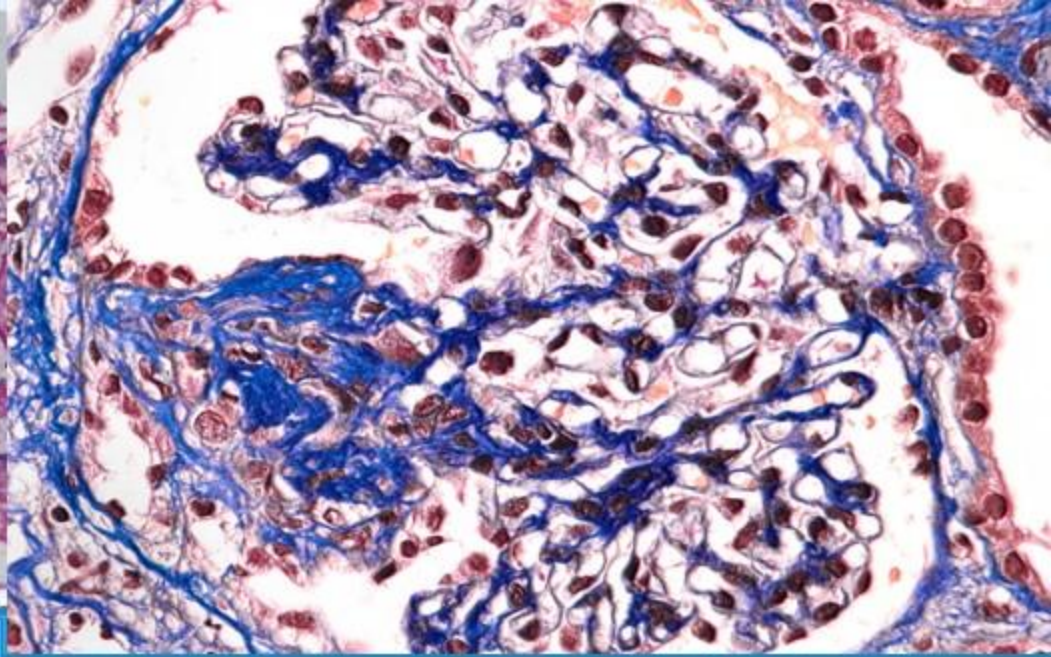


Морфологічні класи люпус-нефриту (Класифікація ВООЗ 2003р.)

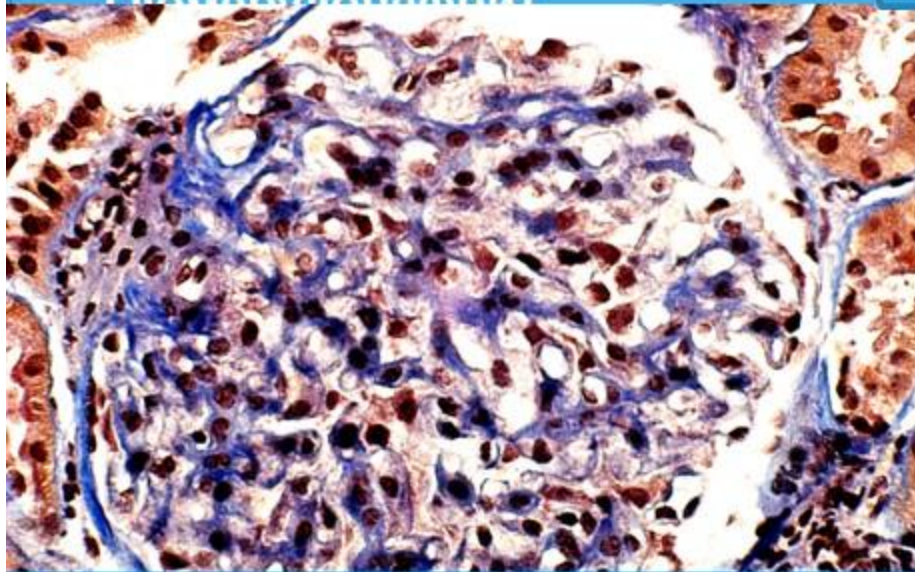
- ▶ **I. Мінімальні зміни** (відкладення імунних комплексів при імунофлюоресцентному або електронно-мікроскопічному дослідженні).
- ▶ **II. Мезангіальний проліферативний гломерулонефрит** (розширення мезангія, проліферація мезангіальних клітин, субепітеліальні чи субендотеліальні відкладення невеликої кількості імунних комплексів).
- ▶ **III. Фокальний гломерулонефрит.** (Активне або неактивне сегментарне чи тотальне ендо- або екстракапілярне ураження $\leq 50\%$ клубочків:
- ▶ **IV. Дифузний люпус-нефрит** (ураження $\geq 50\%$ клубочків):
- ▶ **V. Мембранозний люпус-нефрит.**
Сегментарні або тотальні субепітеліальні імунні депозити, можуть поєднуватися з III, IV чи VI класами гломерулонефрита.
- ▶ **VI. Виражені склеротичні зміни (нефросклероз)** (ураження $\geq 90\%$ клубочків).



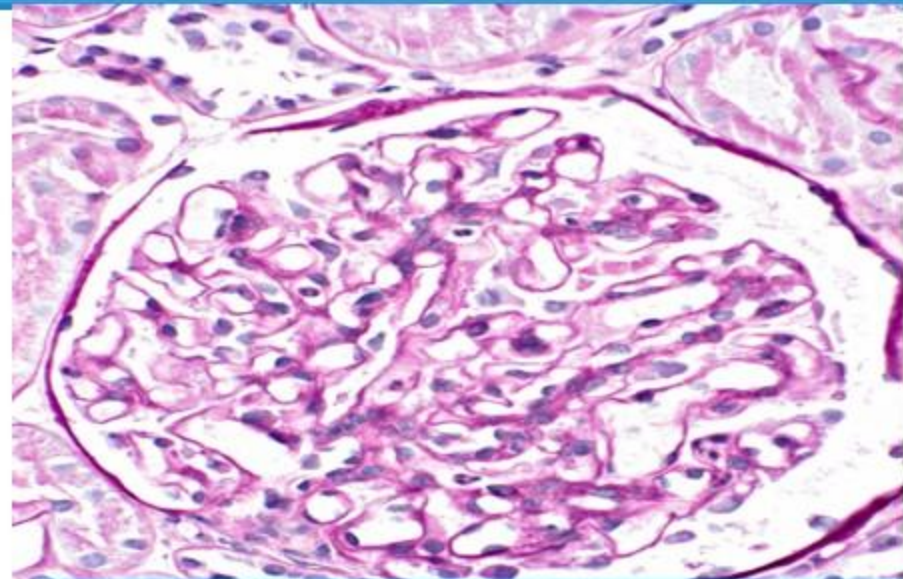
Клас II. Мезангіальний
проліферативний
гломерулонефрит



Клас III фокальний проліферативний







Клас IV дифузний проліферативний



Клас V мембранозний



Бази даних	Клінічні настанови/Публікації
 	1. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis <i>Ann Rheum Dis</i> doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940 <i>Published Online First 31 July 2012</i>
 National Guideline Clearinghouse	American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis . 2012 Jun. NGC:009090 <i>Arthritis Care Res</i> 2012;64:797–808 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.
 Kidney Disease Improving Global Outcome	1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2011

З 30 рекомендацій щодо лікування люпус- нефриту тільки 6(20%) відповідають 1А чи 1В



ШКАЛА ГРАДАЦІЙ СИЛИ НАСТАНОВ

Категорії доказовості класифікували згідно P G Schekell зі співавторами (1999).

Градація	Рівень доказовості	Сила настанов
A	I-a, I-b	Високий рівень вірогідності, дані отримані в результаті виконання декількох рандомізованих клінічних досліджень та збігаються з результатами систематичних оглядів
B	II-a, II-b, III	Помірна вірогідність, дані отримані в результаті декількох незалежних клінічних досліджень, але нерандомізованих або є екстраполяцією досліджень I рівня доказовості
C	IV	Обмежена вірогідність, дані отримані в результаті неконтрольованих досліджень, консенсусу фахівців, або є екстраполяцією досліджень II або III рівнів доказовості
D	GPP - good practice points	Вірогідні наукові докази відсутні (рандомізовані клінічні дослідження не проводилися), рекомендації є точкою зору експертів



Сучасний підхід до оцінки стану пацієнта з СЧВ

Якість життя

Активність захворювання

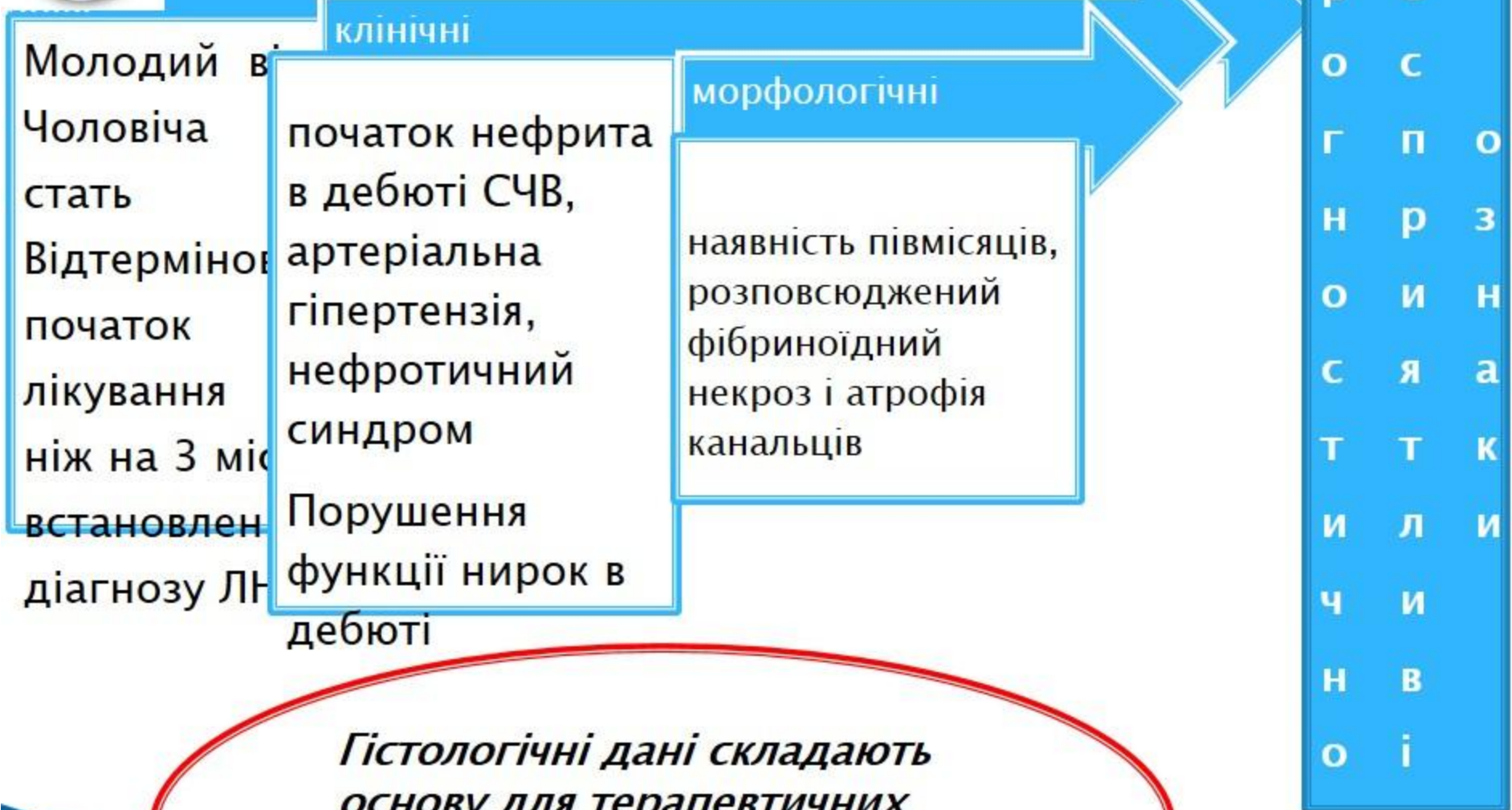
Незворотні органні ураження

4 ступені активності за SLEDAI

I	1–5 балів
II	6–10 балів
III	11–19 балів
IV	Більше 20 балів

Активність люпус-нефриту

1 бал	Мінімальні зміни або ураження менше 25% клубочків;
2 бали	Помірні зміни або ураження 25 – 50% клубочків;
3 бали:	виражені зміни чи ураження більше 50% клубочків. Фіброз та склероз інтерстицію



Гістологічні дані складають основу для терапевтичних рекомендацій з лікування імунс-нефриту.



Мета імуносупресивної терапії люпус-нефриту

Терапія індукції (ініціальна)

Зупинити розвиток
ушкодження, відновити
функцію нирок та
індукувати ремісію
шляхом контролю
імунологічної активності
процесу

Підтримуюча
(наступна) терапія

попередити розвиток
загострень шляхом
використання препаратів чи
режимів лікування з
найменшим ризиком
ускладнень



Очікувані результати

- ▶ **Повна ремісія** – відсутність еритроцит– і/чи лейкоцитурії, і/чи циліндрурії, протеїнурія $<0,2\text{г/д}$, нормальна функція нирок (або стабільна в межах 10% від нормальної ШКФ, якщо було її порушення), зниження співвідношення білка/креатиніну сечі до $<500\text{мг/г}$ ($<50\text{мг/ммоль}$)
- ▶ **Часткова ремісія** – відсутність еритроцит– і/чи лейкоцитурії, і/чи циліндрурії, протеїнурія $<0,5\text{г/д}$, стабілізація функції нирок або зниження ШКФ ($\pm 25\%$), при нефротичній протеїнурії співвідношення білка/креатиніну сечі $<300\text{мг/ммоль}$) про покращення свідчить зниження білка/креатиніну $\geq 50\%$
- ▶ **Погіршення** – чіткого визначення немає, однак найбільш часто вживаною характеристикою є погіршення функції більше ніж на 25%



Клас I ЛН (мінімальний мезангіальний ЛН)

Лікування пропонують проводити залежно від вираженості позаниркових проявів СЧВ (2D)

Клас II ЛН (мезангіо-проліферативний ЛН)

Протеїнурія до 1г/д

Протеїнурія більше 3г/д

Пропонують проводити лікування кортикостероїдами або інгібіторами кальцієвину, як це описано для ХМЗ (2D)



Клас III ЛН
(сегментарний ЛН)

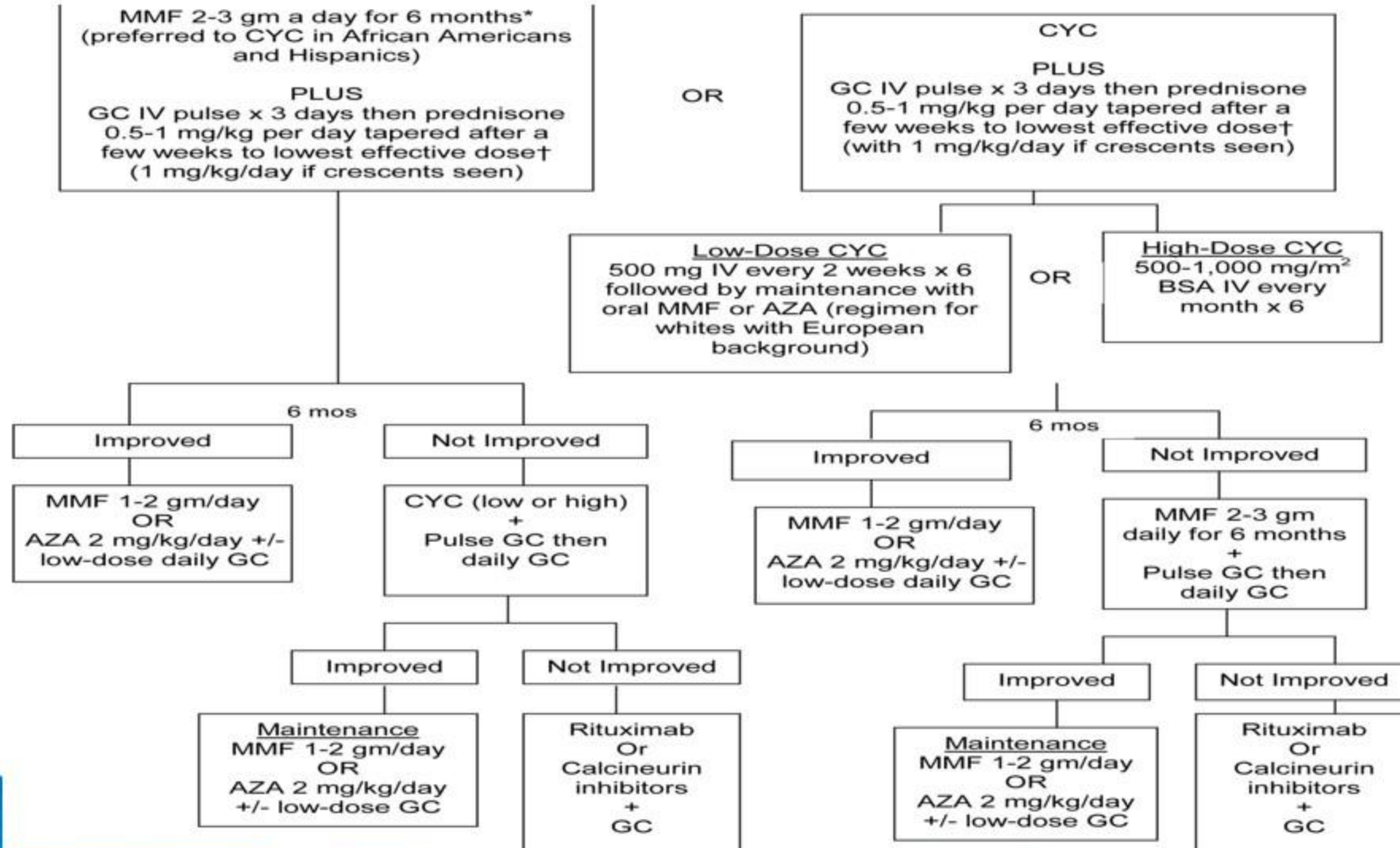
Клас IV ЛН (дифузний ЛН)

Ініціальна терапія

12.3.1: Кортикостероїди (1A), в поєднанні з циклофосфамідом (1B) або ММФ (1B).

- ▶ 12.3.2: У разі погіршення функції нирок, наростання протеїнурії протягом перших 3 міс лікування, пропонується зміна режиму терапії чи повторна нефробиопсія. (2D)

Люпус нефрит (Клас III і IV)

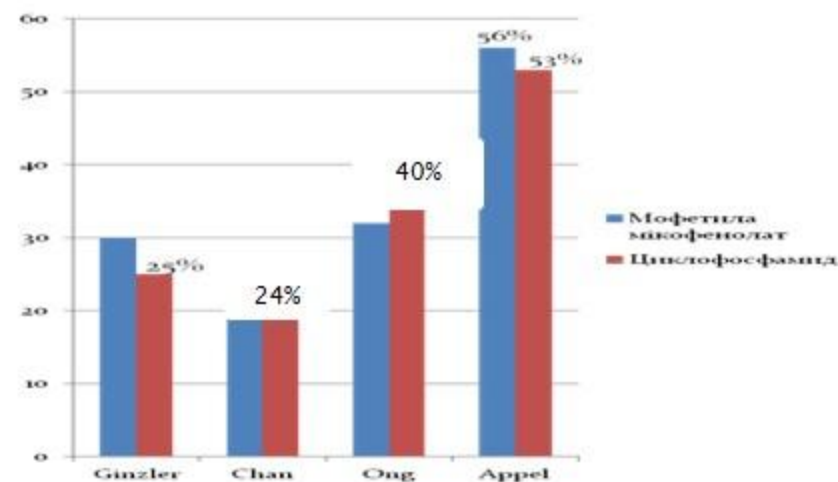
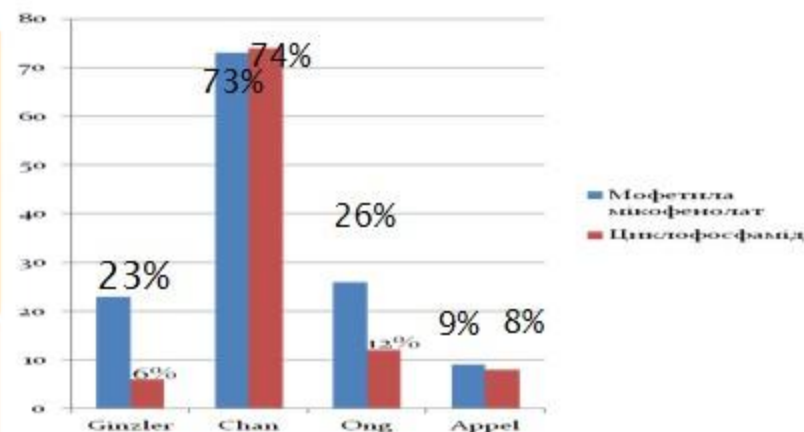


ACR Guidelines for Lupus Nephritis



Частота досягнення ПКЛР і ЧКЛР у хворих люпус-нефритом

дослідження	Мофетила микофенолат (К-ть випадків\всього о пацієнтів)	Циклофосфамід (К-ть випадків\всього пацієнтів)
Ginzler	16\71	4\69
Chan	24\33	23\31
Ong	5\19	3\25
Appel	16\185	15\185



Дослідження ALMS (Aspreva Lupus Management Study
Appel GB, Contreras G, Dooley MA et al. J Am Soc Nephrol
2009; 20: 1103-1112



Результати лікування СЧВ

- ▶ Повна і часткова КЛР у 50% пацієнтів на фоні лікування виникали протягом 12 міс., ще у 5–25%– протягом 24 міс.
- ▶ Половина повних ремісій досягалась до 12 міс., ще половина – до 24 міс.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2121–2131.

McKinley A, Park E, Spetie D et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1754–1760.

Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. Kidney Int 2006; 70: 732–742.



Люпус нефрит V клас (мембранозний)

Потребує активного лікування за умови нефротичного рівня протеїнурії, оскільки швидко знижується ШКФ, у 8–12% через 7–12 років формується тХНН у 13–23% –тромботичні ускладнення

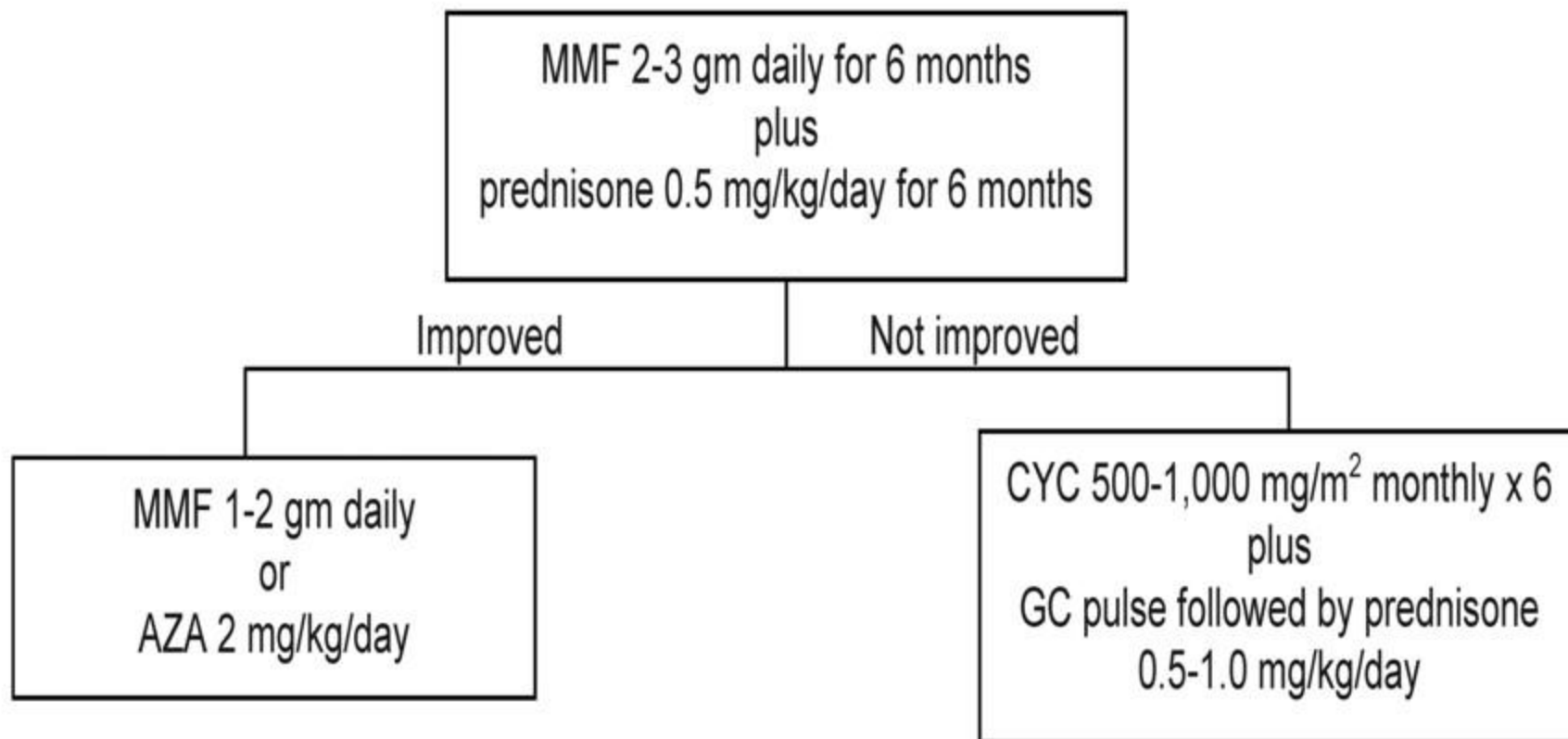
За умови субнефротичного рівня протеїнурії призначати ГК та імуносупресанти, тільки за умови активних позаниркових проявів СЧВ. (2D)

Пацієнтів з V класом ЛН та персистуючою нефротичною протеїнурією доцільно лікувати ГК з імуносупресантами: циклофосфамідом (2С), або циклоспорином (2С), або ММФ (2D), або азатиоприном (2D).

Mercadal L, Montcel ST, Nochy D et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1771–1778.

Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A et al. Clin Nephrol 1993; 39: 175–182

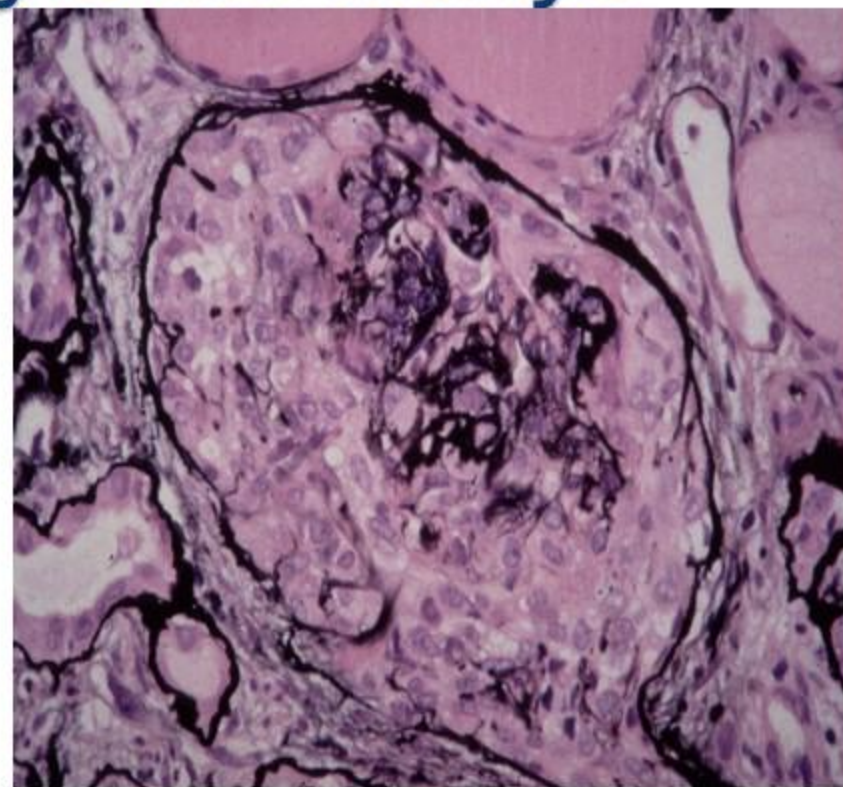
Люпус нефрит V клас (мембранозний)





Швидкопрогресуючий люпус-нефрит

- ▶ складає 10–15%
- ▶ наростаюча ниркова недостатність (подвоєння рівня креатиніну протягом 3 міс.)
- ▶ нефротичний синдром
- ▶ еритроцитурія
- ▶ важка АГ
- ▶ морфологічно даному варіанту найчастіше відповідає IV клас ЛН, нерідко з некротичними змінами в клубочках та півмісяцями.
- ▶ ШПЛН часто поєднується з ураженням серця та ЦНС,
- ▶ Більш ніж у 30% хворих розвивається ДВС-синдром.





Альтернативні режими лікування(мультитаргентне)

Комбінації кортикостероїдів з (I)азатиоприном; чи (II) циклоспорином, чи (III) комбінації такролімуса та ММФ

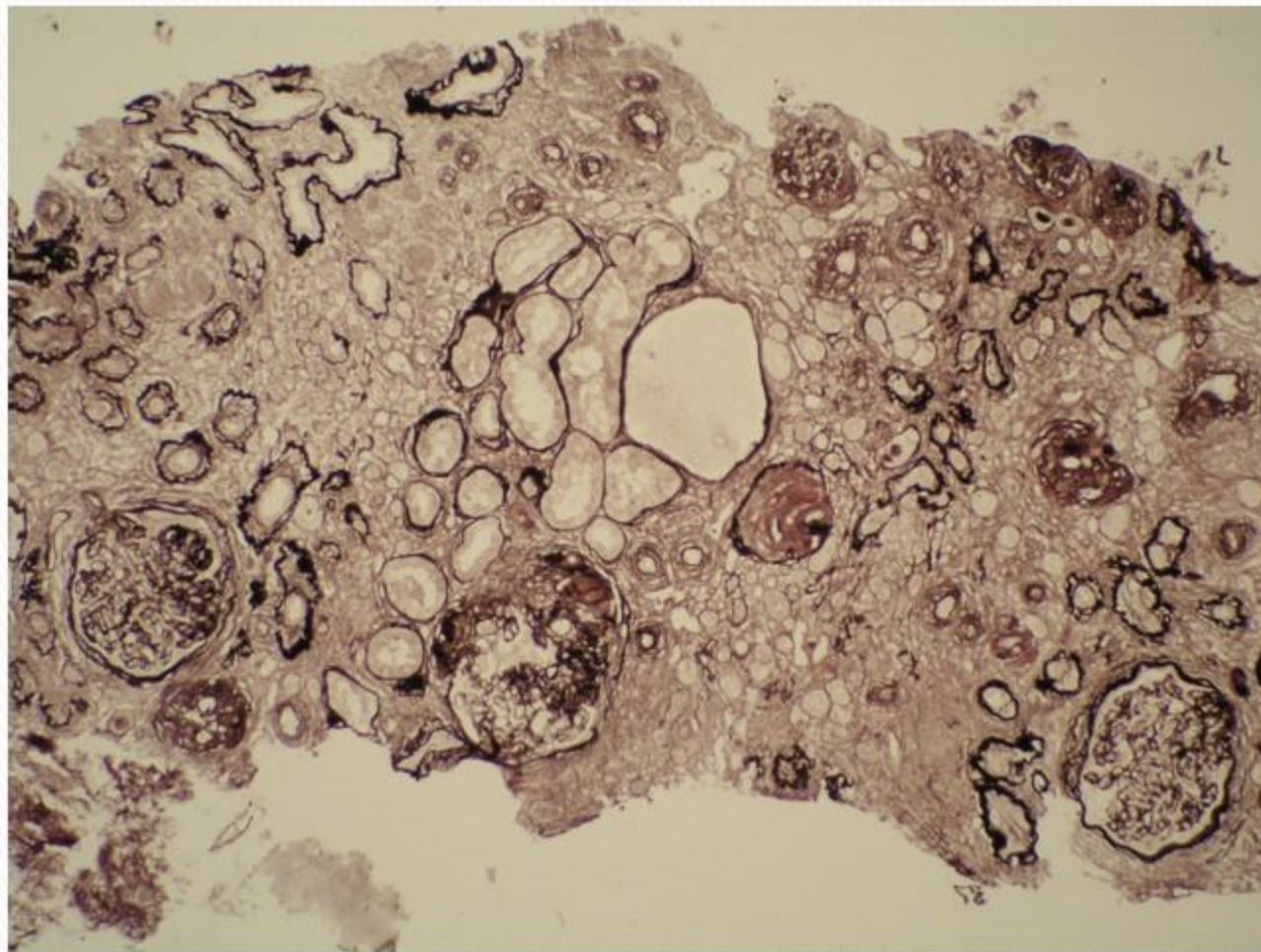
LUNAR – оцінка ефективності ритуксимаба у хворих проліферативним ЛН (III–IV класи)
144 пацієнта зЛН III и IV ; всі спочатку отримували ММФ(2,4–2,7 г/д). Після рандомізації 72 хворих отримували ритуксимаб в 1, 15, 168 и 182й дні. Інші 72 пац.–плацебо.

- ▶ В групі ритуксимаба відмічено зниження анти-dsДНК та підвищення 3-ої фракції компонента в порівнянні з плацебо.
- ▶ Однак ці зміни не асоціювались з покращенням клінічних і лабораторних показників.



- ▶ У пацієнтів з **IV і V класами ЛН** порівнювали **мультицільовий режим** (такролімус 4мг/д, ММФ 1г/д та ГК ос) та щомісячні пульси циклофосфаміда в/в (0.75г/м²протягом 6 міс) з ГК per os .
- ▶ До 6 міс повна або часткова ремісія відмічена у 90% пацієнтів, які отримували мультицільову терапію та у 45% хворих групи порівняння (P=0.002)

Bao H, Liu ZH, Xie HL et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2001-2010.



Клас VI ЛН (склерозуючий ЛН)

Рекомендується проведення імуносупресивної терапії та ГК тільки якщо є показання з боку позаниркових проявів СЧВ. (2D)



Підтримуюча терапія ЛН

Повна чи часткова
ремісія

Тривалість
лікування не менше
року

азатиоприн(1.5–
2.5 мг/кг/д) (1В)

низькі дози ГКС per os
(≤ 10 мг/д)
преднізона(1В)

ММФ 1–2 г/д (1В)

Інгібітори кальцінейрину
(2С)

Пропонується всім пацієнтам з ЛН проводити лікування гідроксихлорохіном (в макс. дозі 6–6.5 мг/кг ідеальної ваги тіла), якщо немає протипоказань до цього препарату. (2С)

- ▶ Якщо в період зменшення доз препаратів погіршується функція нирок та/або наростає протеїнурія, доцільно посилити терапію до рівня який дозволяв контролювати прояви ЛН. (2D)



Можливі в 40% після ПКЛР з медіаною строку виникнення рецидива 41 міс. після ремісії.
у пацієнтів з ЧКЛР в 63% з медіаною виникнення рецидива – 11.5 міс після розвитку ремісії

Якщо повторне проведення терапії ЦФ асоціюється з накопиченням його високої кумулятивної дози – доцільно використовувати режим лікування без ЦФ (D)

Лікування рецидивів

Доцільно проводити лікування за схемами ініціальної та підтримуючої терапії, що призвела до ремісії (1B)

За наявності сумніву щодо зміни гістологічного класу ЛН, вираженості активних чи хронічних змін доцільне проведення повторної нефробіопсії (без ступеню)

Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Lupus 2005; 14:265-272.



Критерії діагностики рецидивів ЛН

легкий рецидив	рецидив ЛН середньої важкості	важкий рецидив
Збільшення проявів гематурії з <5 до >15 в п/зору з акантоцитами ≥ 2 в полі зору <i>та/або</i> поява ≥ 1 еритроцитарних і лейкоцитарних циліндрів (при відсутності ІСС)	Збільшення рівня креатиніну з <2мг/дл [<177 мкмоль/л] на 0.2–1.0мг/дл [17.7 – 88.4 мкмоль/л] і сягає ≥ 2 мг/дл [≥ 177 мкмоль/л], <i>та /або</i> збільшення Б/К з <500мг/г [<50 мг/моль] до ≥ 1000 мг/г [≥ 100 мг/моль] ,а з 500–1000мг/г [50 – 100 мг/моль] до ≥ 2000 мг/г [≥ 200 мг/моль]	Якщо креатинін був <2мг/дл [<177 мкмоль/л] і зріс на >1.0мг/дл [>88.4 мкмоль/л] ≥ 2 мг/дл [≥ 177 мкмоль/л], <i>та/або</i> збільшення Б/К >5000мг/г [>500 мг/моль]



Лікування рефрактерних форм люпус-нефриту

Пацієнтам з наростанням СКр та/чи протеїнурії після проведення ініціальної терапії згідно одного з рекомендованих режимів , доцільне проведення повторної нефробиопсії для дифдіагностики між активним ЛН та фібропластичними змінами(без ступеня)

Пацієнтам з наростанням СКр та/чи протеїнурії у яких зберігається активність ЛН проведення ініціальної терапії слід проводити в альтернативному режимі (без ступеня)

Пацієнтам, які не відповіли більш ніж на один режим ініціальної терапії рекомендують лікування ритуксимабом чи в/в імуноглобуліном чи інгібіторами кальціневрину. (2D)

Ogawa H, Kameda H, Amano K et al.clinical practice. Lupus 2010; 19: 162-169.

Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H et al. Rheumatol 2007; 17: 92-97.



Вагітність у хворих на СЧВ

- ▶ Рекомендовано планувати вагітність пацієнткам лише з ПКЛР (2D)
- ▶ Загострення СЧВ у вагітних зазвичай проявляються шкірними, суглобовими симптомами та змінами з боку крові.
- ▶ У вагітних, хворих на СЧВ, можуть бути застосовані преднізолон, азатіоприн, гідроксихлорохін і низькі дози аспірину. (2B)
- ▶ Слід уникати призначень мофетилу мікофенолату, циклофосфаміду та метотрексату. (1A)
- ▶ Доцільно не знижувати дози ГКС та азатіоприну вагітним пацієнткам з СЧВ протягом вагітності і 3 міс. після пологів. (2D)
- ▶ Пропонують застосовувати малі дози аспірину під час вагітності для зменшення ризику втрати плода. (2C)



Вагітність у хворих на СЧВ (ризика)

- ▶ Відносний ризик несприятливих виходів вагітності (невиношування, мертвонароджуваність і передчасні пологи) зростає у хворих на СЧВ взагалі, а в зазначених категорій — особливо, і становить від 2,2 до 5,8%
- ▶ Уроджені блокади серця в новонароджених є ще одним ускладненням СЧВ у вагітних, що виникає в 2–4,5 % випадків і асоціюється з анти-Ro/SSA та(або) анти-La/SSB антитілами
- ▶ Люпус-нефрит і наявність аФЛ визнані ризик-факторами гіпертензивних ускладнень і прееклампсії, а також часто асоціюються з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та низькою вагою народженої дитини.

Втрата плода у жінок з ПКЛР
констатована в 8–13% .

За умови активного ЛН частота
втрати плода – 35%

Carvalho G, Vita P, Marta S et al. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 38:302-306.

Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G et al..
Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 519-525.

Wagner SJ, Craici I, Reed D et al. Lupus 2009; 18: 342-347.





Висновки

- ▶ Діагностика СЧВ повинна проводитись з урахуванням даних імунологічного і клінічного обстеження;
- ▶ За умови виявлення проявів люпус–нефриту з НС, порушення функції нирок доцільне проведення нефробиопсії для оцінки прогнозу і вибору терапії
- ▶ Лікування хворих на СЧВ повинно бути стандартизоване
- ▶ Основою терапії активної СЧВ залишаються ГК і цитостатики



Дякую за увагу!

