

**Поражение почек
при системной красной волчанке
и
системных васкулитах**

Rosanna Coppo
Nephrology, Dialysis and Transplantation
Regina Margherita University Hospital
Torino, Italy

Нефрит при системной красной волчанке

СКВ нефрит

Системное аутоиммунное заболевание с потерей иммунологической толерантности и продукцией аутоантител главным образом направленных прямо против антигенов ядра клетки (антинуклеосомных и антител к двуспиральной ДНК)

Эпидемиология у детей

- частота встречаемости 2-8 случаев/ миллион детей
- высокая распространенность среди афро-американцев и восточных жителей
- 90% женщин в пост-пубертате
- У 20% пациентов первые симптомы появляются в детском возрасте
(Здесь соотношение Ж/М менее очевидно)
(редки неонатальные случаи или на первом году жизни)

СКВ. Генетика.

- СКВ - мультигенное и мультифакториальное заболевание.
- 25% конкордантность у однояйцовых близнецов, 2% у разнояйцовых.
- Множество генов ответственны за предрасположенность к СКВ:
 - HLA -B8, DR2, DR3 e DQW1,
 - Fc рецептор гены
 - C2-C4 гены. Лица с
 - C1, C2, C4 дефицитом составляют группу повышенного риска по развитию СКВ.

Триггеры

- **бактериальные вирусные инфекции**
- **гормоны (NZB/NZW мышей женских особей, ухудшение в пубертате и улучшение в возрасте менопаузы)**
- **УФ лучи**

СКВ патогенез:

(патология лимфо-мононуклеарных клеток)

- Снижение ОКТ8+ (Т супрессорных клеток)
- Увеличение ОКТ4+ (Т хелперных клеток)
- Поликлональная активация В лимфоцитов
- Снижение толерантности В лимфоцитов
- Повреждение внутриклеточного сигнала Т лимфоцитов
- Нарушение баланса Th1/Th2

(Th1 субкласс преобладает: IL1, INF γ ,
Провоспалительная и нетолерантная активность)

Клональная экспансия ОКТ4+

Клоны аутореактивных В лимфоцитов

Аутоантитела

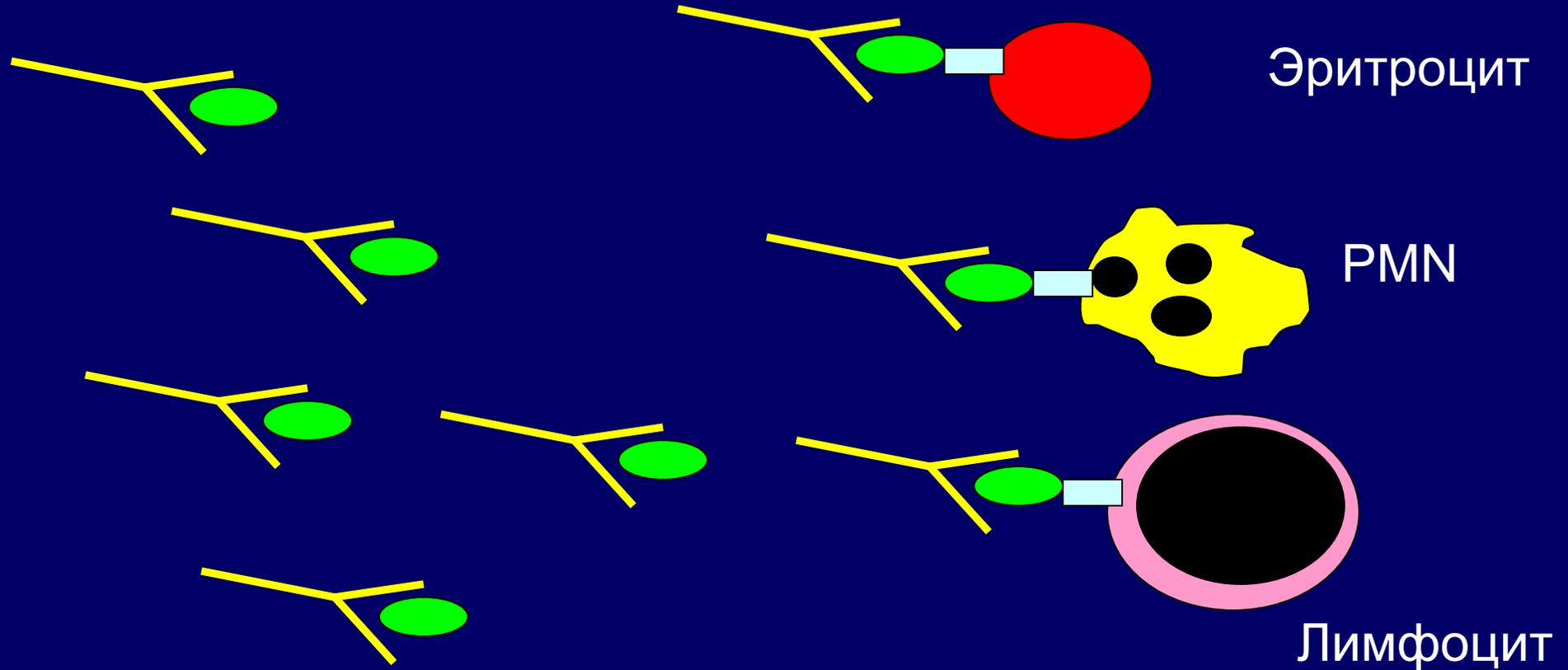
Иммунные комплексы

СКВ

**ИММУНОКОМПЛЕКСНОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ**

Механизм очищения иммунных комплексов (CR1 система)

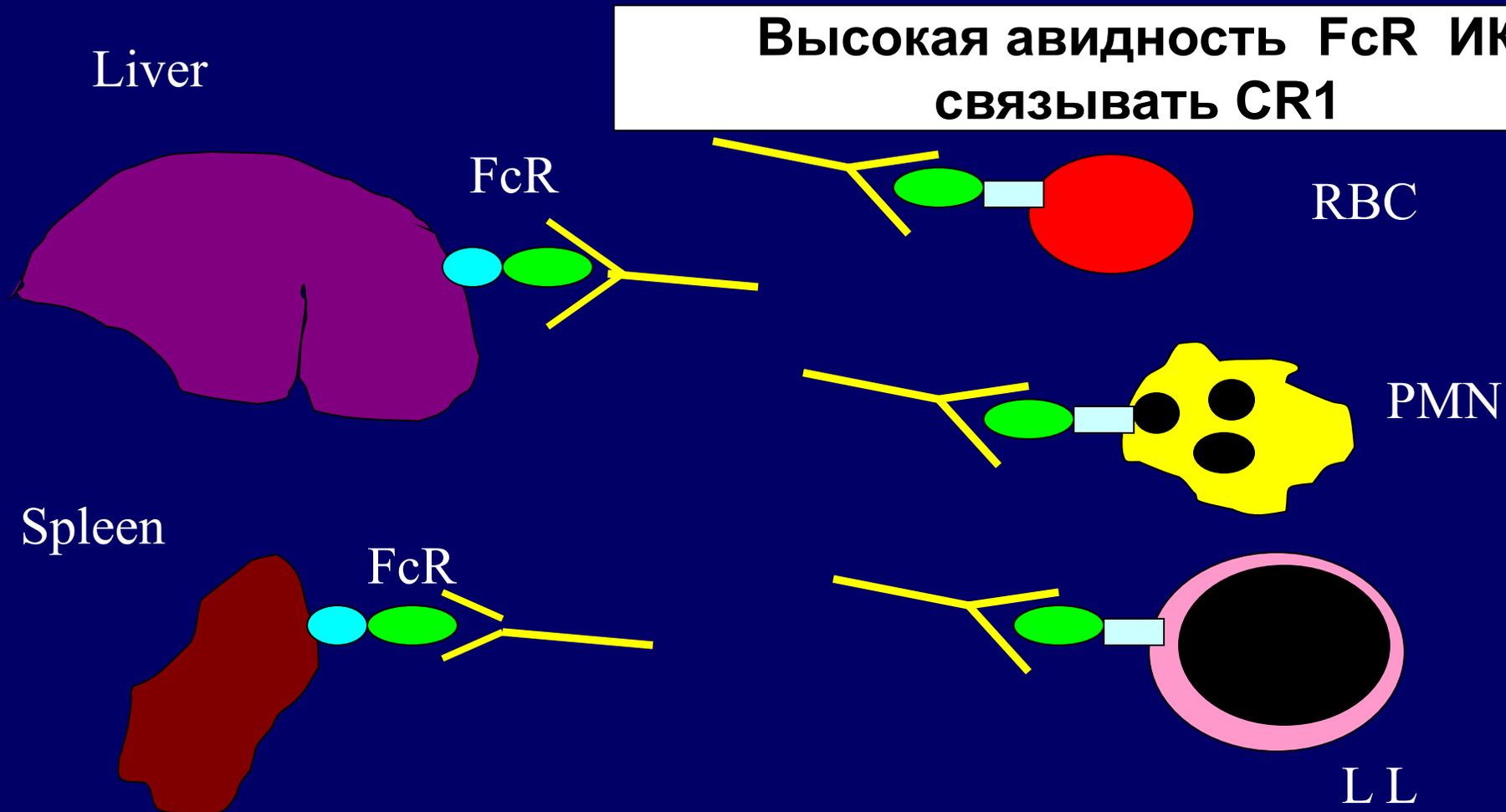
Иммунные комплексы



СКВ
Патогенез

A Amore, R Coppo
Defective CR1 clearance in SLE
Clin Immunol Immunopathol 1989

**Очищение иммунных комплексов :
Купферовские клетки печени и макрофаги селезенки FcR
система**



**СКВ
Патогенез**

**D Roccatello, A Amore, R Coppo
Reduced liver and spleen
FcR clearance in SLE**

СКВ

**Высокий уровень ЦИК
Что является
антигеном?**

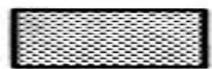
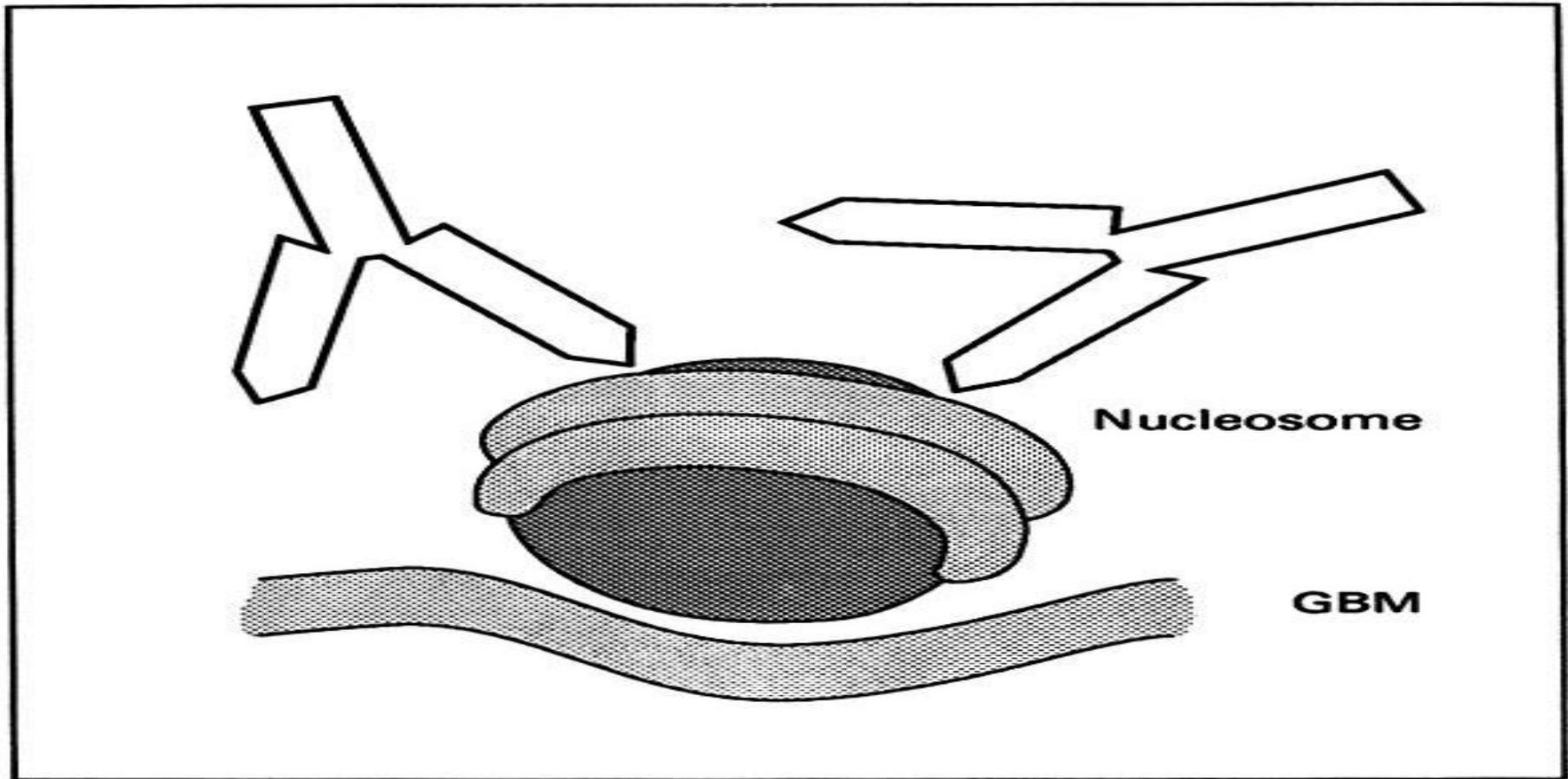
**Нуклеарный
антиген**

&

**Аутоиммунотет при
СКВ**

Брошены сомнения на простую роль ДНК в аутоиммунитете СКВ

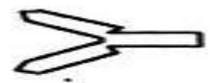
- **в сыворотке не обнаруживается свободная ДНК**
- **ДНК не иммуноген**
- **инъекция ДНК- и антитела к ДНК
не вызывают люпус-нефрит**
- **Антитела к ДНК у пациентов реагируют с
гепарансульфатом**



Negative charges present in the GBM (HS) and in the nucleosome (DNA)



Positive charges present in the nucleosome (histones)



Anti-nuclear antibody

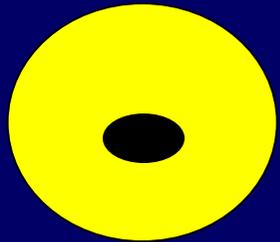
Нуклеосомы и СКВ

- **Связь антител к ДНК с комплексом гистон/ДНК (Нуклеосомы)**
- **Нуклеосомы имеют позитивный электрич. заряд который способствует связи гепарансульфата и ламинина**
- **Гистоны в нуклеосоме способствуют связи антител к ДНК и ДНК-содержащей нуклеосомы**
- **АТ к ДНК , конъюгированные с нуклеосомой связываются с ГБМ**
- **Нуклеосомы свободно циркулируют у пациентов с СКВ**

СКВ патогенез

**Циркулирующие нуклеосомы
Ассоциируются с
Протеиновыми маркерами апоптоза
spliceosoma (snRNP/Sm)**

Некроз



Модификация мембранных

Ионных насосов



Лизис лизосом



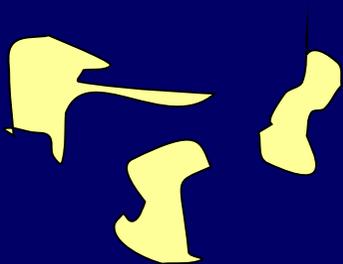
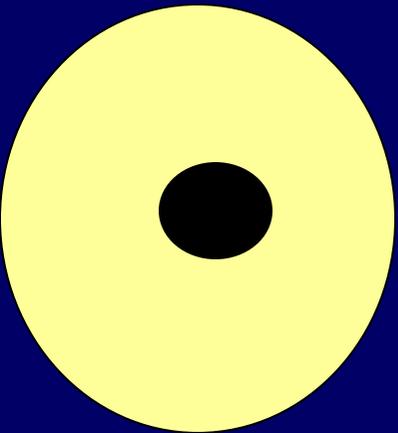
Лизис клетки



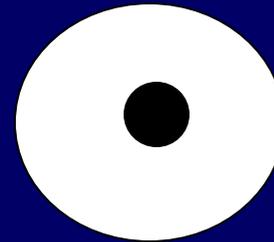
Высвобождение протеаз



Распад



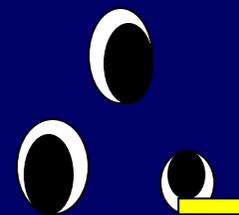
Апоптоз



- интеграция клеточной мембраны и лизосомы

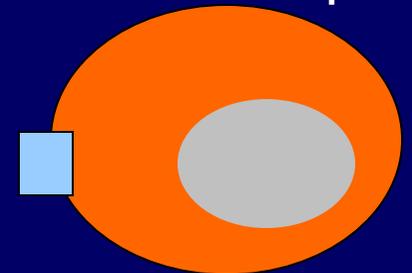
- Фрагментация интернуклеосомной ДНК (активация эндонуклеаз)

- Апоптопические тельца



фосфатидилсерин

$\alpha\beta$
3



Фагоцитоз макрофагами апопт. телец без распада

СКВ патогенез : Продукция аутоантител

**Повышенный уровень нуклеосом
вследствие
Усиления апоптоза лимфоцитов
или
дефектов удаления апоптопических телец**

**ДНК в комплексе с нуклеосомой -
блуждающий антиген**

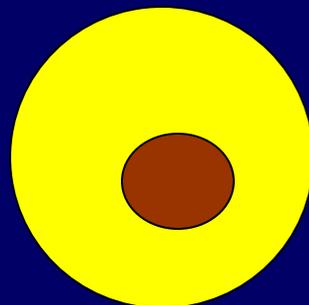
Образование неоантигенов

Продукция аутоантител

АПОПТОЗ и СКВ

In vitro

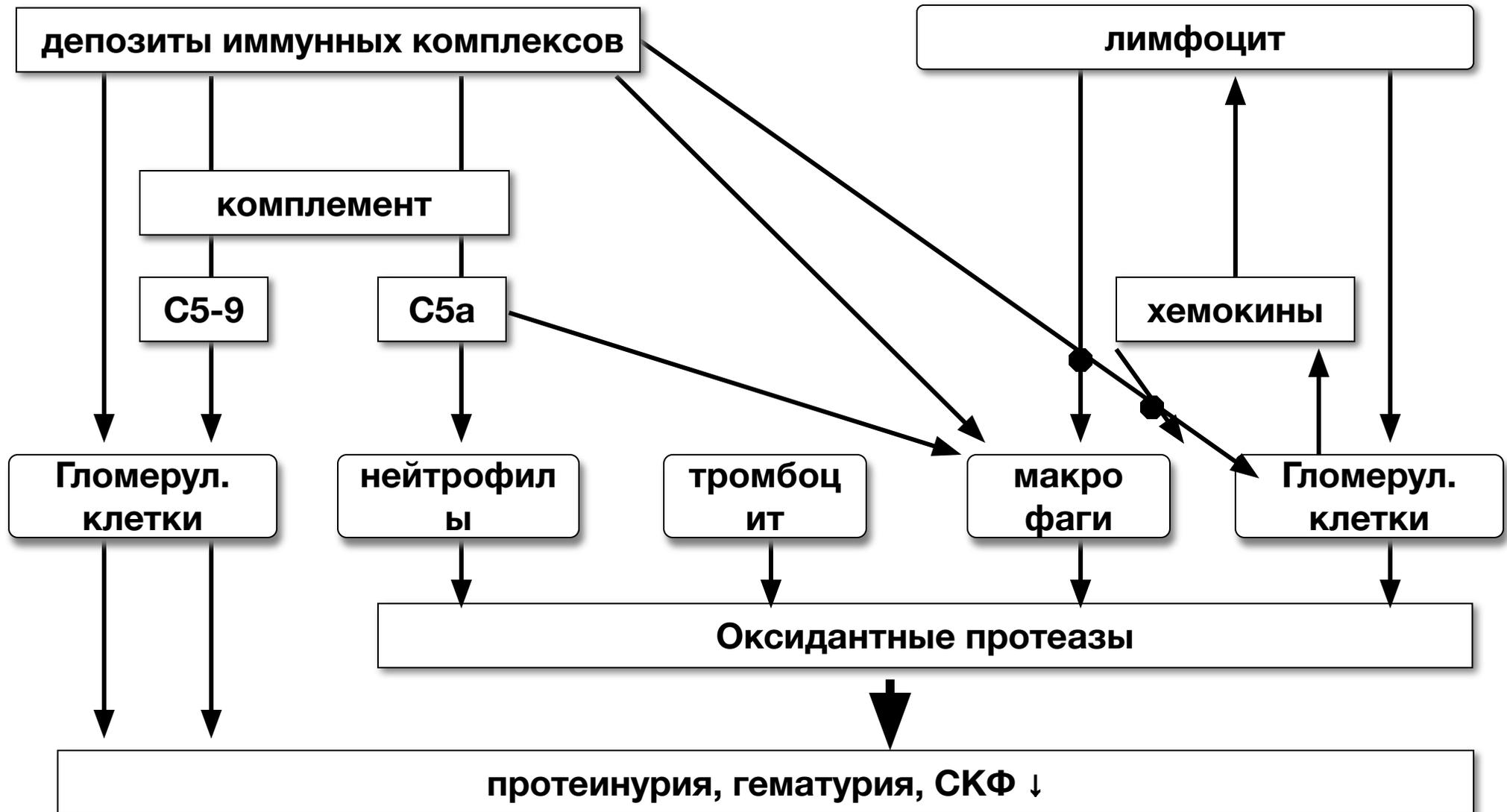
B cells



Нуклеосома
(ДНК+ гистоны)

клональная экспансия

Иммунообусловленное гломерулярное повреждение



СКВ клиника

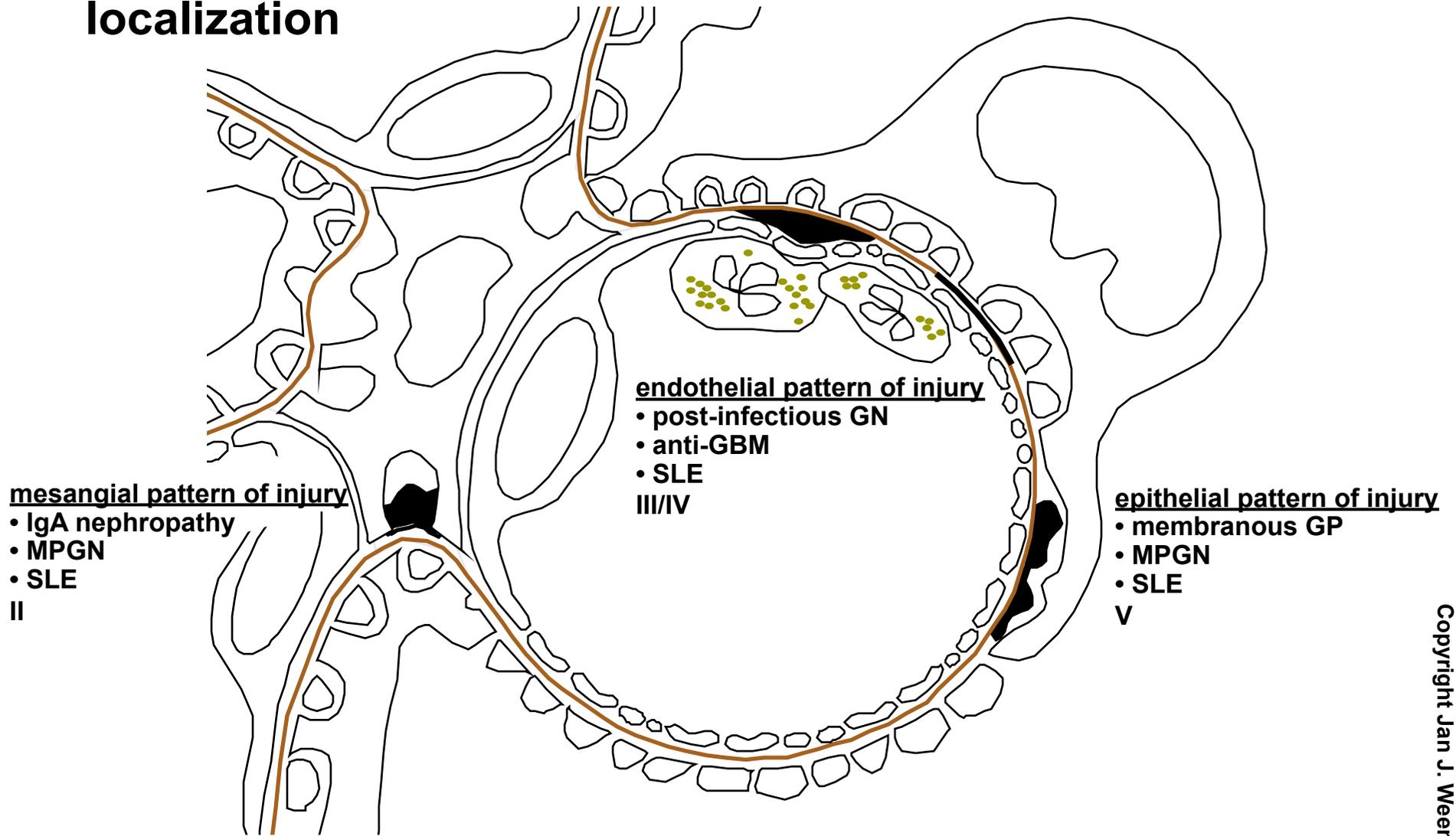
ОБЩИЕ	лихорадка, недомогание, потеря веса
КОЖНЫЕ	сыпь “бабочка”, дискоидная волчанка, фото-чувствительность, язвы оральные/назальные
	алопеция
Скелетно-мышечн.	артралгия/,артрит без деформации, миопатия
Сосудистые	феномен Рейно, тромбофлебит, ретик. ливедо.
Кардиоваскулярн.	перикардит/гидроперикард, миокардит, эндокардит
Легочные	плеврит, базальный пневмонит, геморраж
ЖКТ	колит, эзофагеальная дисфункция
Печень, селезенка, л/узлы	гепатомегалия, спленомегалия лимфаденопатия
Неврологич.	судороги, хорейя, психоз, полиневрит
Глазные	отек сосочка, ретинопатия
Почечные	гломерулярное воспаление с микрогематурией, протеинурией, почечной недостаточностью , гипертензией

СКВ: диагностические критерии

ARA 4/11 позитивных критерия

- Сыпь
- дискоидная волчанка
- поражение кожи
- фоточувствительность
- оральные или назальные язвы
- артралгия/ артрит без деформации
- гидроторакс/гидроперикард
- неврологические расстройства (психоз)
- Гематологические расстройства (лейкопения, анемия, + тест Кумбса, тромбоцитопения)
- АТ к ДНК, Anti Sm
- Поражение почек (микрогематурия, протеинурия)

Glomerular injury determined by immune complex localization



Endothelial pattern
Epithelial pattern
Mesangial pattern

: Inflammation, exsudation, proliferation, GFR ↓
 : Non-inflammatory lesion, proteinuria
 : Mesangial cell proliferation, hematuria

Морфологическая классификация люпус-нефрита (ВОЗ)

I. Норма

A. Норма(при любой микроскопии)

B. Норма при СМ, депозиты при ЭМ и ИФ

II. Чисто мезангиальные повреждения (Мезангиопатия)

A. Расширение мезангиума/легкая гиперклеточность

B. Умеренная гиперклеточность

III. Фокально-сегментарный ГН

A. Активные некротические повреждения

B. Активные и склеротические повреждения

C. Склеротические повреждения

IV. Диффузный ГН

A. Без сегментарных повреждений

B., C., и D. Как A., B. and C. свеху

V. Диффузный мембранозный ГН

A. Чистый

B. Ассоциированный с категорией II

VI. Прогрессирующий склерозирующий ГН

2002 ISN/RPS Консенсус по классификации ЛН

Class I Минимальный мезангиальный ЛН

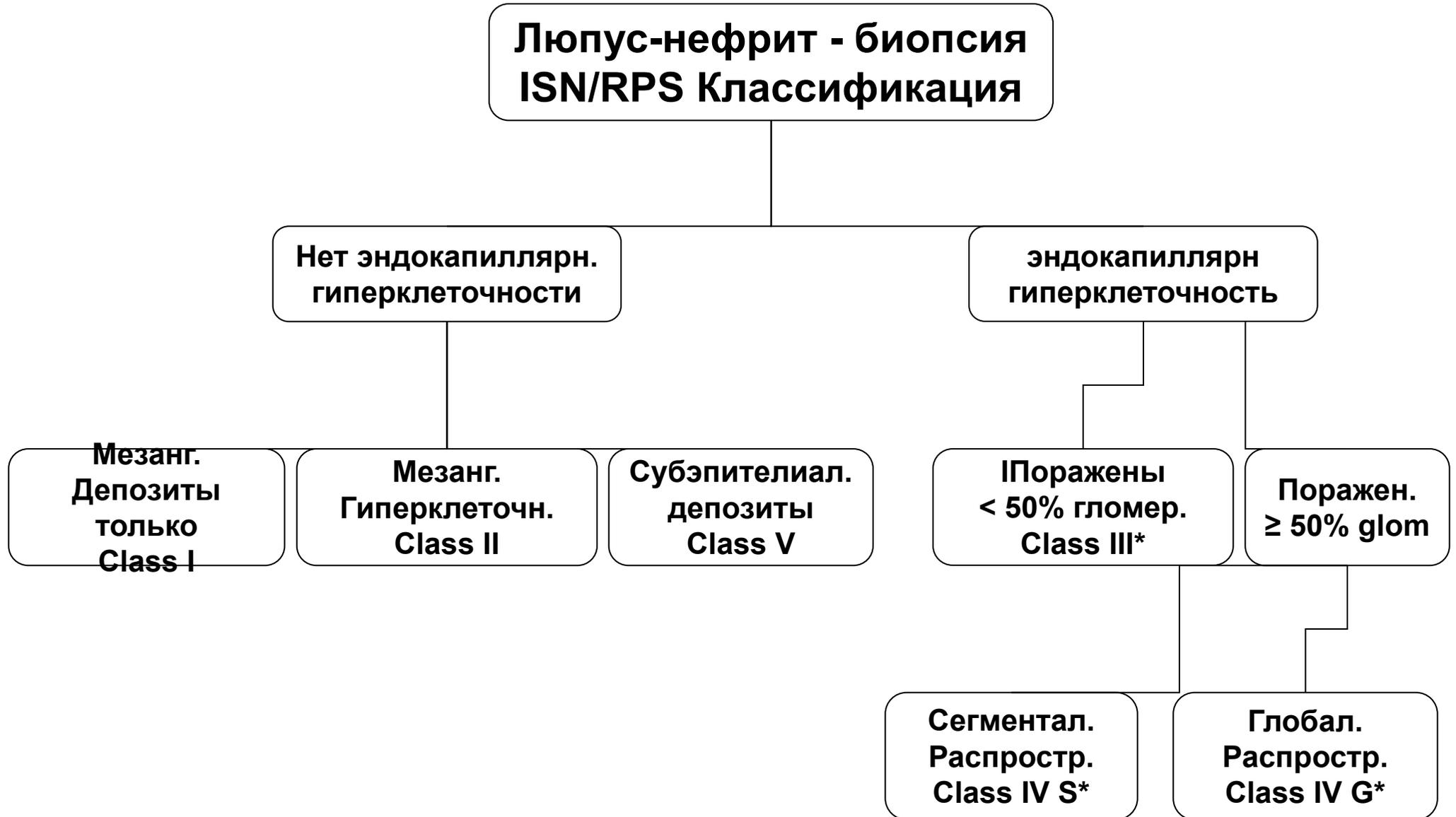
Class II Мезангиально-пролиферативный ГН

Class III Фокальный ЛГН (поражение <50% гломерул)

Class IV Диффузный ЛГН (поражение $\geq 50\%$ гломерул, подразделен на IV-S and IV-G)

Class V Мембранозный ЛГН

Class VI Прогрессирующий склерозирующий ЛГН (>90% склерозир. гломерул)



****give the proportion of glomeruli with active and chronic lesions, necrosis and crescents***

СКВ основные лабораторные тесты

СОЭ	ускорена
СРБ	норма или от несущ. увеличен
Гемоглобин	снижен
Лейкопения (лимфопения)	часто в активную фазу
Тромбоцитопения	
Гипергаммаглобулинемия	
Анемия (Тест Кумбса +)	в 10-20%
ANA	в 70%
Anti Sm	в 30%
Антифосфолипидные АТ	в 20-50%
С3 и гл. образом С4	снижены в активную фазу

СКВ и специфические АНА

Антиген

SSDNA	SLE, MCTD, RA, SS
DSDNA	SLE (нефрит)
Histones	SLE, RA, JIA
Sm (protein complexed with U-rich RNAs)	SLE (ЦНС)
RNP	SLE, MCTD, SS
SS/Ro (protein complexed with RNAs)	SLE, SS, RA (неонат. СКВ)
SS/La (phosphoprotein)	SLE, PSS
Ribosomal RNA	SLE (психоз)

PROGNOSIS AND TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS

Need of flexible therapy

Mild SLE :

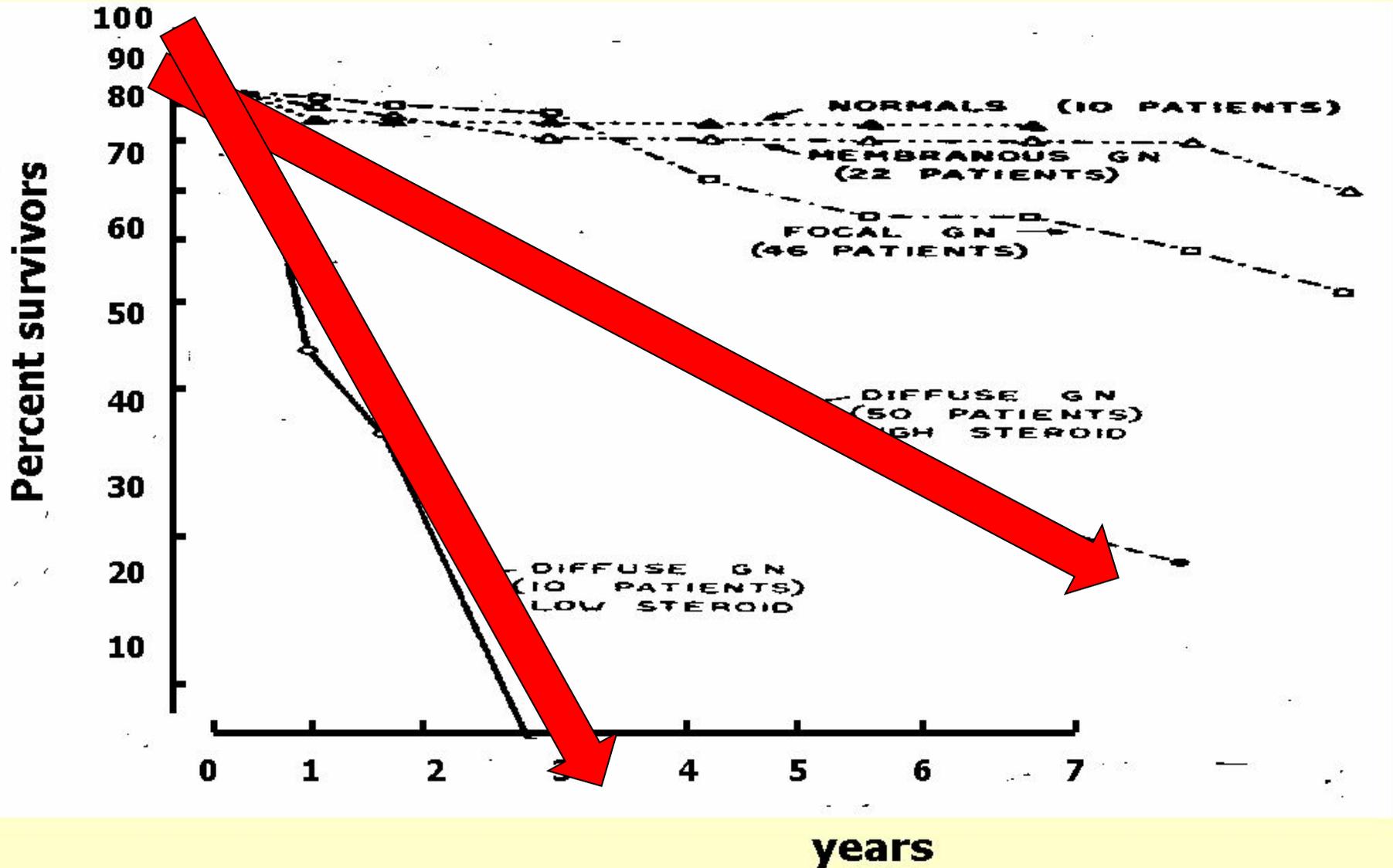
low doses of ST with hydroxychloroquine

SLE nephritis :

**Treatment tailored on histological picture
and
Clinical data**

Survival in patients with lupus nephritis.

Pollak V et al J Lab Clin Med 63,537, 1964



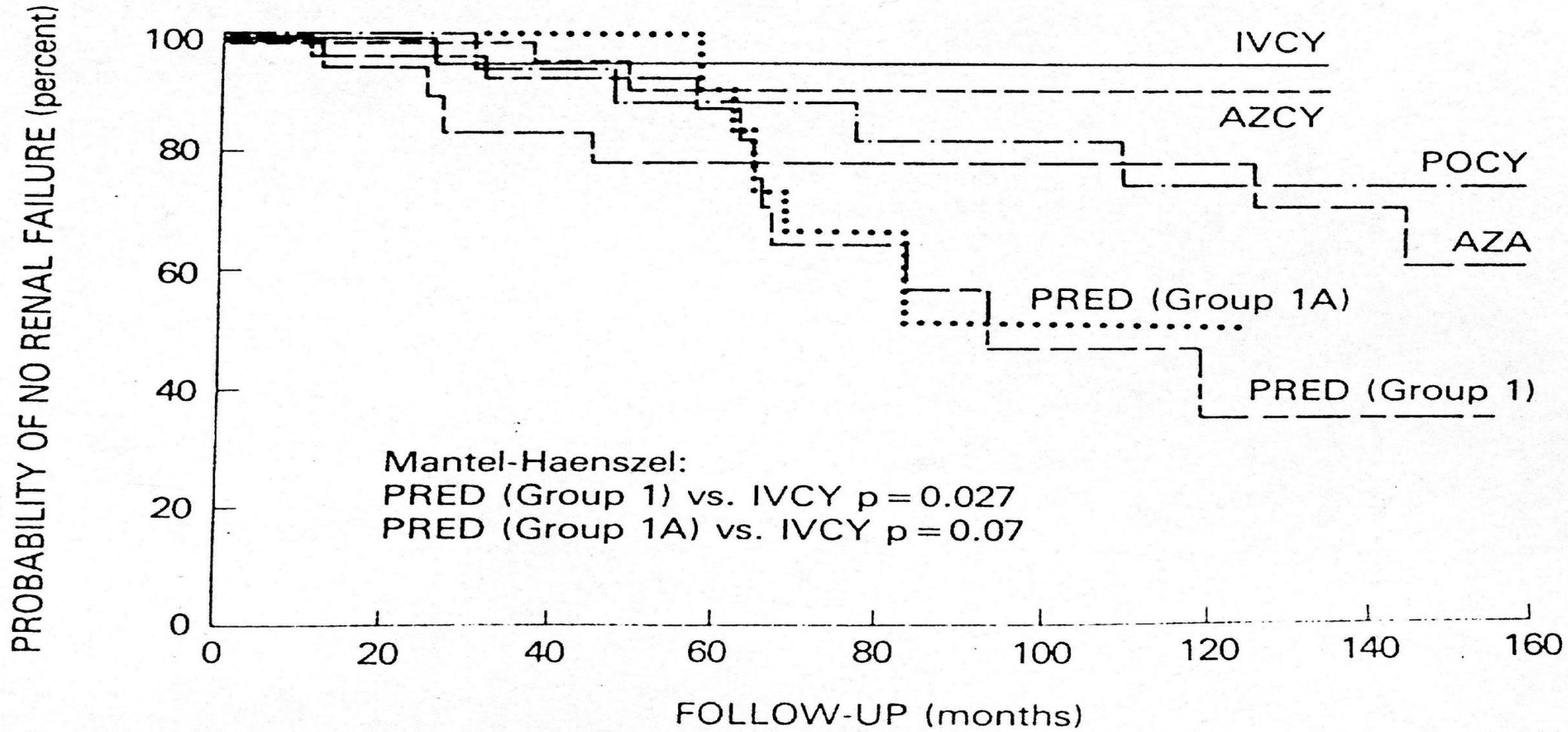
Недостатки монотерапии стероидами

- Требуется высоких доз
- Тяжелые осложнения
- Смертность
- Высокая частота обострения
- Усиление иммуносупрессии
- улучшают терапевтич. индекс?

Сравнительный анализ иммуносупрессантов + преднизон и преднизона при ЛН

- Меньшее ухудшение почечн. Ф-ций $p=0.0006$
- Меньше терминальной ХПН $p=0.02$
- Смерть $p= ns$
- Ухудшение поч. повреждения (против. преднизона)
- Cyclophosphamide + prednisone - 40%
- Azathioprine + prednisone - 40%

	Patients at Risk								
PRED	28 (19)	26 (19)	24 (18)	16 (11)	10 (6)	5 (2)	4 (1)	1	
AZA	19	17	15	13	13	13	11	8	2
POCY	18	17	15	14	13	12	8	7	6
AZCY	22	22	20	13	12	6	3		
IVCY	20	19	16	12	10	5	1		



Терапия индукции фокального и пролиферативного ГН

*** Кортикостероиды**

(Пероральные или в\венные пульсы)

+

*** Циклофосфамид**

(Пероральные или в\венные пульсы)

Пульсы циклофосфамида при диффузно пролиферативном и тяжелом фокальном ЛН (Balow J. et al, Kidney Int 1996)

**Месячный пульс (0.75 g/m²) - 6 месяцев, далее
квартальный пульс - 1 год очищает
нефритический мочевой осадок и понижает
протеинурию менее 1 г в сутки**

**Если течение быстро прогрессирующее, с высокой степенью
злокачественности, склероза и
некроза, комбинация пульсов Су и пульсов МР**

Малые дозы против больших доз в/венного циклофосфамида

Houssiau et al Arthritis and Rheum. 2002

Индукция- 1 МР пульс 500 mg/m² 3 дня в/венно

- Высокие дозы СУС
- 8 в/в СУС пульсов (1g/m²)
- Средн. 8.5±1.9 г
- Azathioprine 2mg/Kg/сутки 30 месяцев.
- Низкие дозы СУС
- 6 СУС 500mg/m²
- Всего 3 г
- Azathioprine 2mg/Kg/сутки 30 месяцев.

Исследование ЕВРО-ЛЮПУС

ср.наблюдение 41 месяц

	Выс. дозы СУС 45 pts	Низк. дозы СУС 44 pts
Поч. недостат.	6.6%	9.0%
Смерть	0	4.5%
Поч. обострен.	29%	26%
Поч. ремиссия	54%	70%
Лечение нед-ти	20%	16%
Тяж. инфекции	22%	11%

Мета-анализ RCT при IV типе ЛН

Flanc RS et al Am J Kidney Dis 43, 197, 2004

Cyclophosphamide/steroid против steroids один

- Сыв. креатинин RR 0.59
- Смертность RR 0.98
- Яичник. недостат-ть RR 2.19

Azathioprine/steroids против steroids один

- смертность RR 0.60
- Сыв. креатинин RR 1.0

Причины для гибкой стратегии

Большое интер- и интра – индивидуальное различие в активности и тяжести ЛН

Повреждения, ведущие к термин. ХПН связаны с неполным реверсом острого повреждения нежели с продолжающейся хронической иммунологической агрессией.

Индукция (2-3 месяца)

3 в/в МР пульса (0.5 - 1 г каждый)

Prednisone 0.5 - 1 mg/kg/сут

Cyclophosphamide 1 -2 mg/kg/сут

Поддержание

Prednisone 0.2 - 0.3 mg/kg/сут

Azathioprine 1-2 mg/kg/сут

Поч. обостр. повтор индукции

Conclusions

In proliferative lupus nephritis

- **Both fixed therapeutic schedules and flexible treatments can obtain excellent results**
- **Fixed schedules with CP pulses have the advantage of being based on randomized trials but may cause frequent and severe side effects and may expose to the risks of over - or under - immunosuppression**
 - **Flexible strategies (aggressive for induction, low-dose in quiescent phases) may reduce the side effects but require expertise and strict clinical and biological surveillance**

**Какая терапия лучше
для поддержания
Пролиферативного
ЛН?**

Corticosteroids

Azathioprine

Пульсы или в/венно

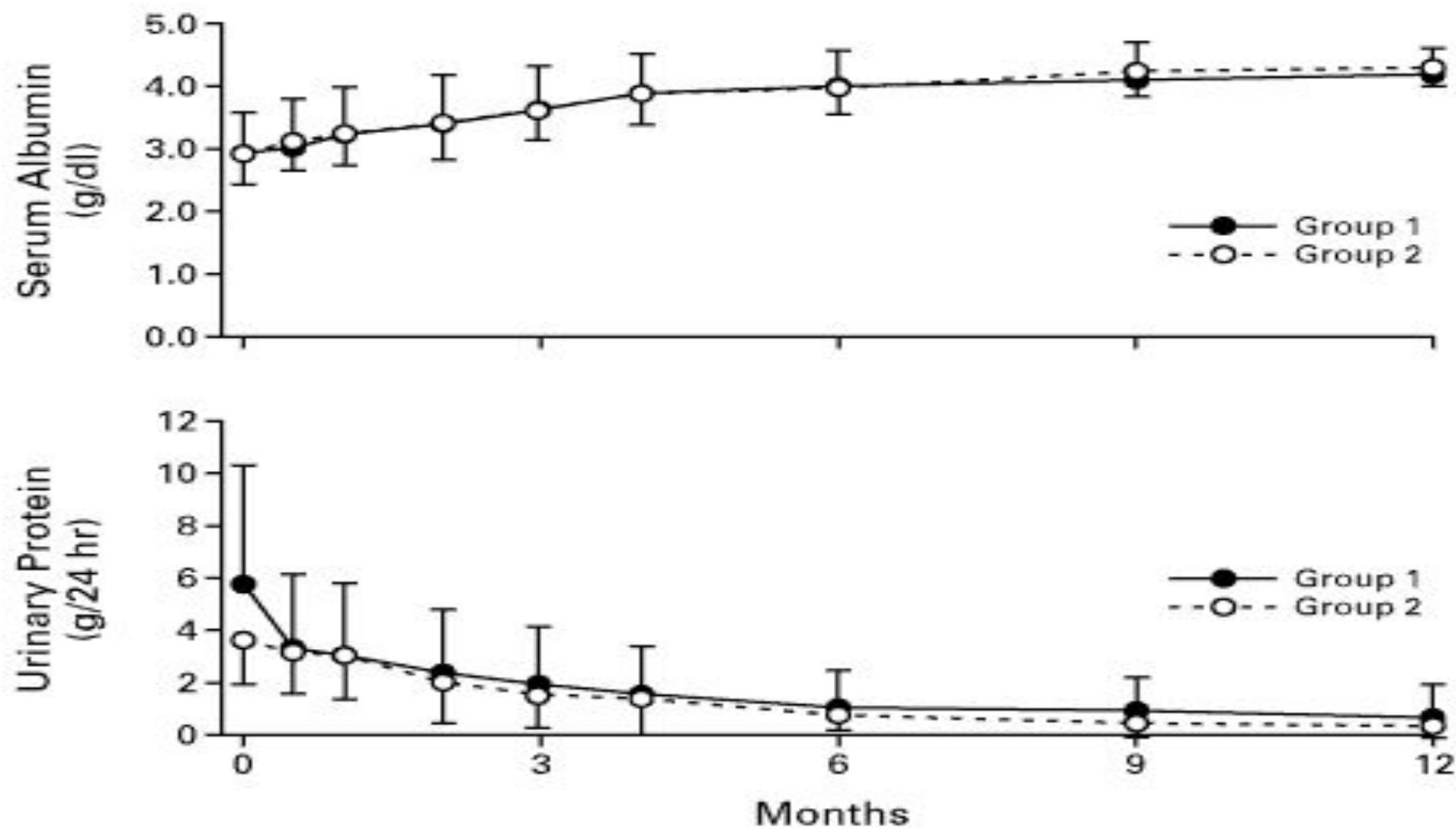
cyclophosphamide

Mycophenolate mofetil

Cyclosporine

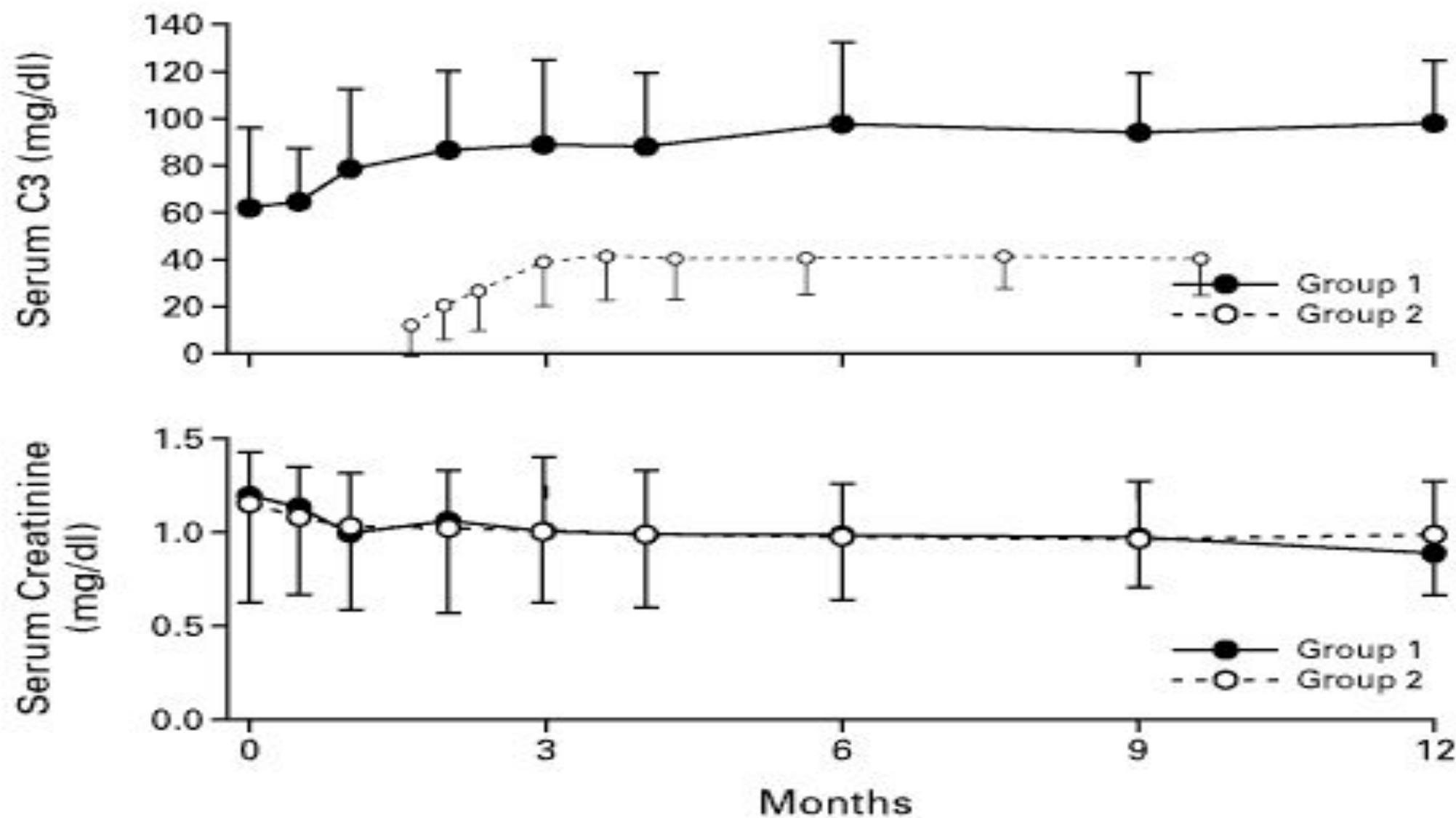
Диффузный пролиферативный ЛН
ММФ (2g/день - 6 мес ,
затем 1g/день другие 6 месяцев)
или
Cyclophosphamide - 6 мес. и
AZA другие 6 мес.

Chan TM et al N Engl J Med 343,1156,2000



NO. OF PATIENTS

Group 1	21	20	20	20	17
Group 2	21	20	20	17	16



No. OF PATIENTS

Group 1	21	20	20	20	17
Group 2	21	20	20	17	16

MMF против в/в Cyclophosphamide как терапия индукции при ЛН

Ginzler EM et al Arthritis Rheum 48, S586, 2003

	MMF 1-3 g/день 6 мес	Сус 1g /мес 6 мес	P
Пациенты	71	69	
Полная ремиссия	14	4	0.014
Полная+ частичн. рем.	21	14	0.034

Длительное (63 месяца) наблюдение

Chan T JASN 16,1076,2005

	MMF	Сус-Aza	P
Пациенты	33	31	
ТХПН/смерть	0	4	0.062
Креатинин.	2	3	
Рецидив	9	11	
Инфекция	4 (12.5%)	12 (40%)	0.013

Последовательность терапии при пролифер. ЛН

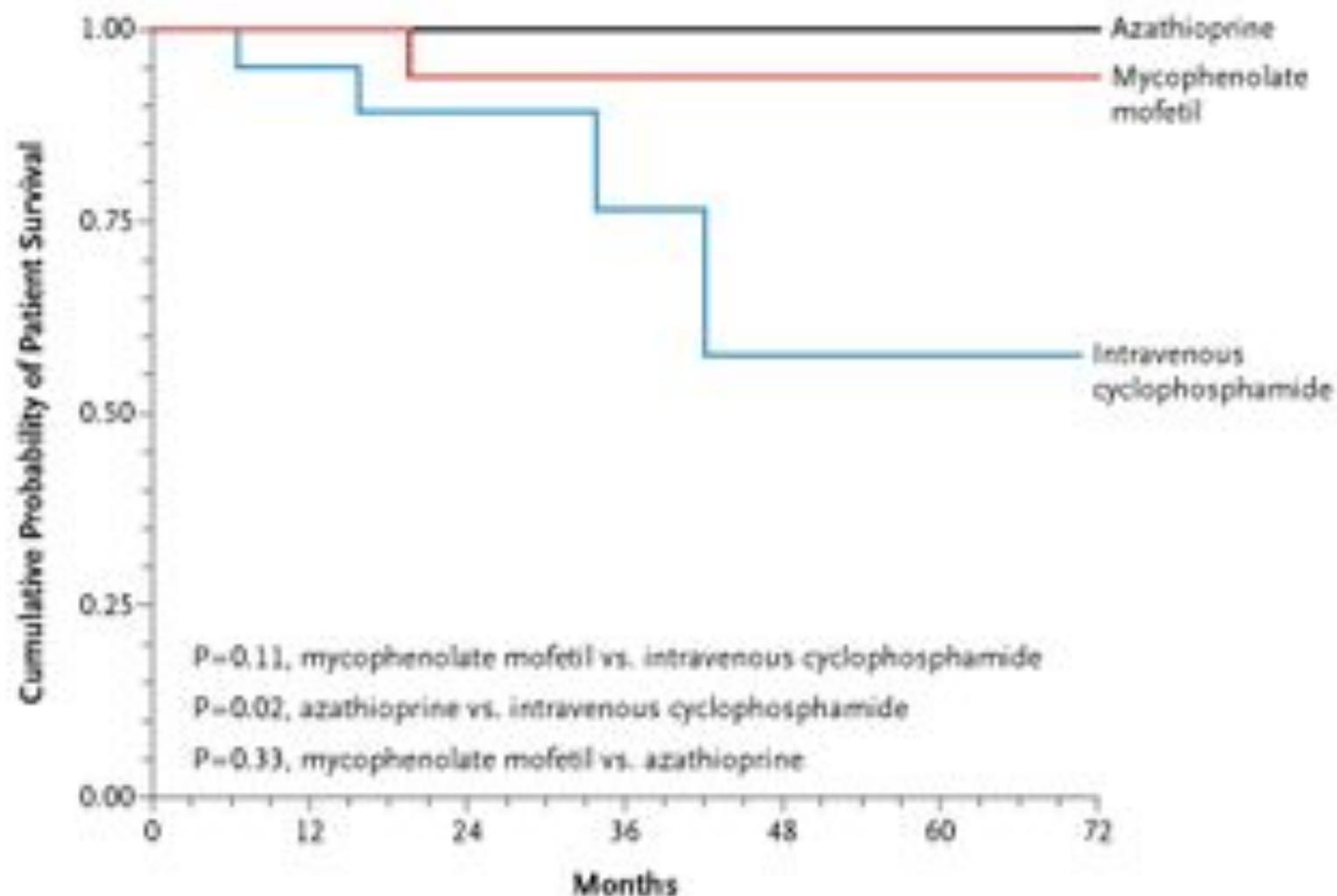
Contreras et al N Engl J Med 350,971, 2004

Индукция

7 месяцев в/в Cyclophosphamide пульсы + prednisone

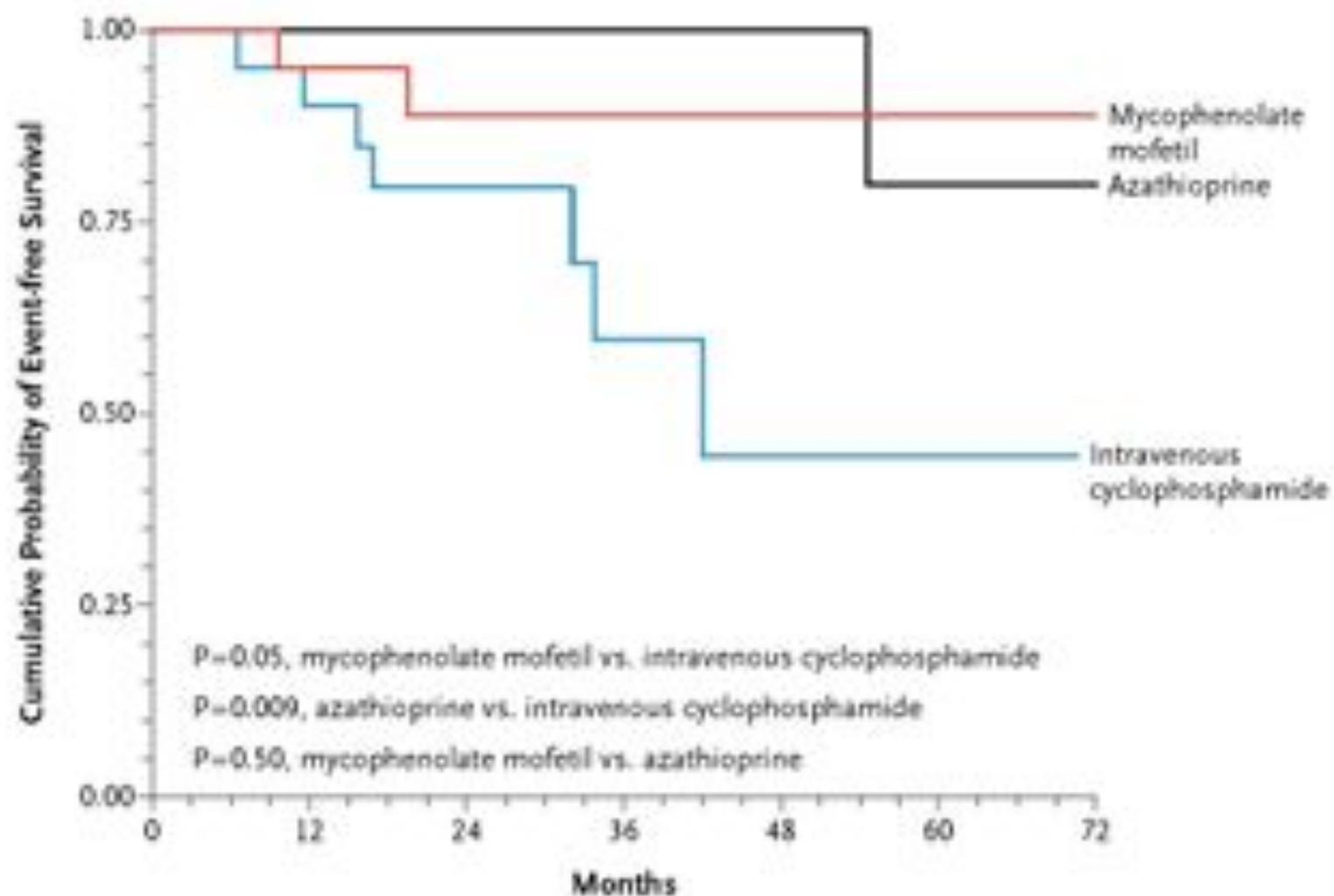
Поддержание (рандомизирован)

- Cyclophosphamide пульсы каждые 3 месяца (20 pts)
- Azathioprine 0.5-4mg/Kg/день (19 pts)
- Mycophenolate mofetil 0.5-3g/день (20 pts)



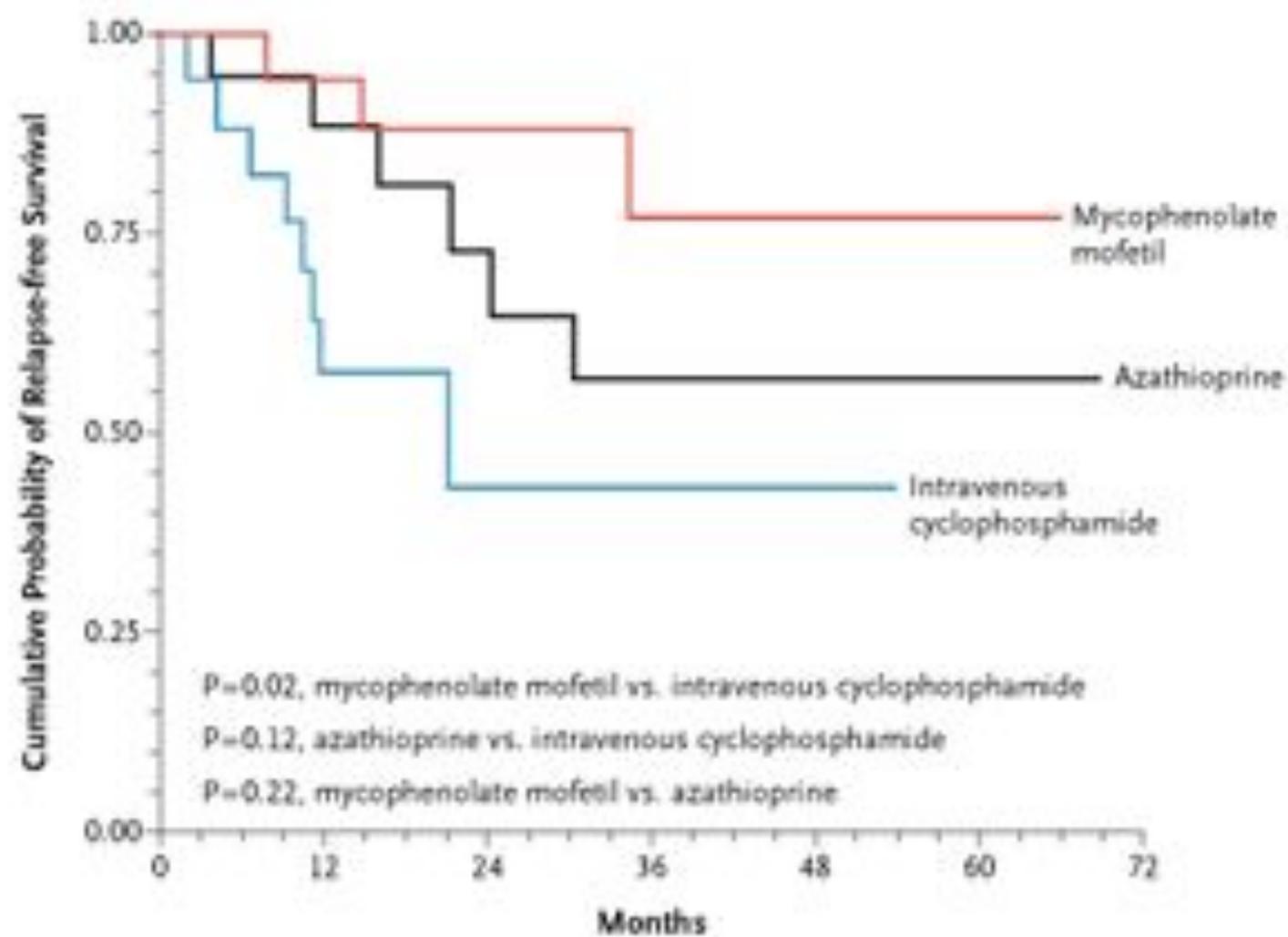
No. at Risk

Azathioprine	19	19	15	10	9	4	2
Intravenous cyclophosphamide	20	19	12	6	3	2	1
Mycophenolate mofetil	20	20	14	11	6	2	2



No. at Risk

Azathioprine	19	19	15	10	9	4	2
Intravenous cyclophosphamide	20	19	12	6	3	2	1
Mycophenolate mofetil	20	20	14	11	6	2	2



No. at Risk

Azathioprine	19	15	10	6	4	3	1
Intravenous cyclophosphamide	17	10	4	2	2	1	1
Mycophenolate mofetil	19	17	12	8	3	2	1

ММФ при ЛН

- **Новое лекарство в терапевтическом арсенале**
- **Эффективно и хорошо переносится многими (но не всеми) пациентами**

Итальянской исследование ЛН

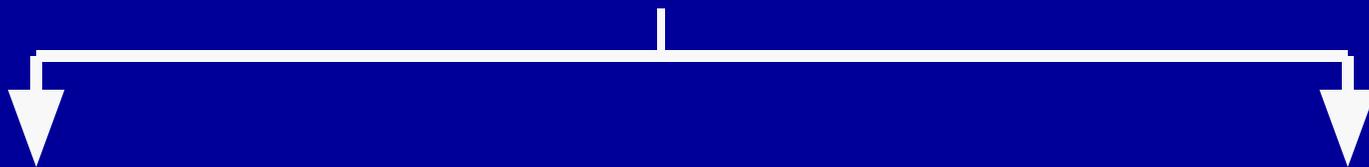
Индукция (2-3 мес)

MPP 0.5 - 1 г x 3 дня

Prednisone 1-0.5 mg/kg/день

Cyclophosphamide 1-2 mg/kg/день

Рандомизация



CsA 3 mg/kg

Aza 1.5 mg/kg

Prednisone 0.5 - 0 mg/kg

2-ухлетние результаты (69 пациентов: 36 CsA, 33 AZA)

	Cyclosporine	Azathioprine
Serum creat mg/dl: Basal	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3
At 24 months	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2
Proteinuria g/24h: Basal	2.8 ± 3.6	2.2 ± 1.9
At 24 months	0.4 ± 0.8*	0.5 ± 0.8*
Proteinuria free patients		
At 24 months	15/36 (42%)*	5/33 (15%)

Итальянское исследование ЛН

- Подтверждает эффективность индукции на основе МРР затем умеренные дозы преднизона и орального циклофосфамида
- Терапия поддержания как CsA так и AZA доказывает способность погасить системную и почечную активность СКВ и предупредить обострение.

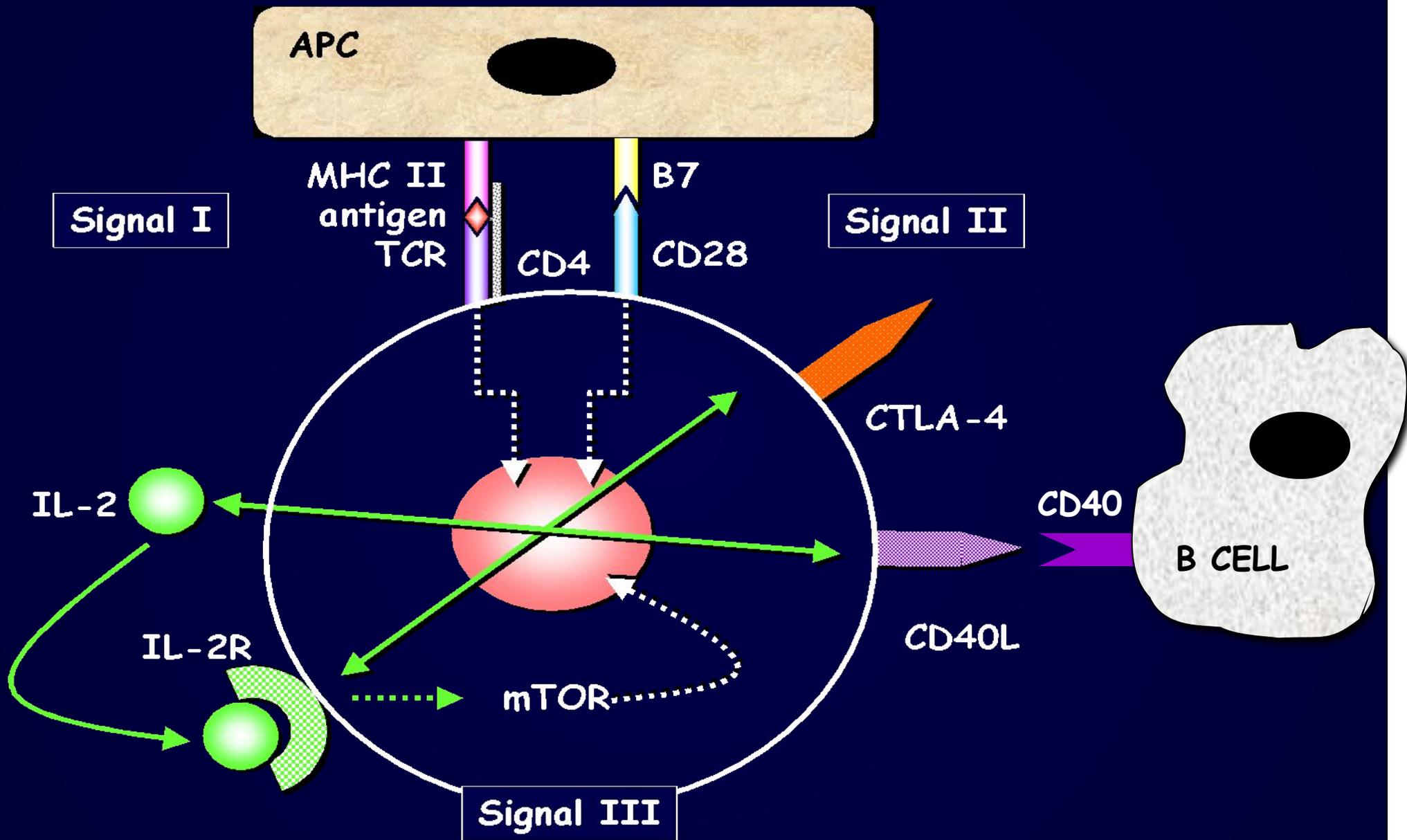
Результаты

СУ

AZA

MMF

Медиана продолж. леч-я	25мес	29мес	30мес
Смерть	4	0	1
ХПН	3	1	1
Почечн. рецидивы	8 (40%)	6 (31%)	3 (15%)



АТ к Anti-CD 40 лиганду

CD 40 присутствуют на В клетках, антигенпредставляющих и эндотелиальных клетках

В результате взаимодействия между CD40 на В - клетках и CD40 лигандом на Т- клетках наблюдается пролиферация и дифференцировка В клеток необходимая для продукции АТ и цитокинов. Блокада CD40 и CD40L путь поддержки снизить Т-клеточно-обусловленную продукцию АТ.

Anti-CD20 моноклональные АТ (Rituximab) при ЛН

Rituximab - мышиные-человеческие моноклональные АТ которые реагируют против В клет-специфич. АГ CD20, кот. селективно и глубоко снижают В лимфоциты и широко используются в лечении В-клеточных лимфом.

Короткий курс АТ к лиганду anti-CD40 улучшает серологич. активность и снижает гематурию при пролиферат. ЛН

. Voumpas et al. Arthritis Rheum 2003

*Пациенты: 20 с акт. Проллифер. ЛН

*Терапия: BC9588 20mg/kg каждые 2 недели: 3 дозы и месяц : 4 дозы.

18 pts получили 1-ые 3 дозы, затем исследование было остановлено из-за тромбозмболич. осложнений

*Снижение АТ к ДНК -38% 1 мес, 50% - 2 мес, 25.3% 3 мес.

*Увеличение С3 через 1 мес после посл. дозы

*50% снижение протеинурии: 2 pts

*Исчезновение гематурии: 5 pts

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Once the activity of SLE is quenched with a vigorous Induction therapy different agents may be successfully used for maintenance therapy**
- **Возможность ротации агентов с разными побочными эффектами может позволить снизить дозы стероидов, понизить лекарств. специфич. заболеваемость , и улучшить переносимость пациентами.**

ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **За последние годы прогноз СКВ существенно улучшился**
- **Число доступных иммуномодулирующих препаратов на сегодняшний день достаточно. Это может позволить подобрать терапию индивидуально пациенту и снизить число побочных эффектов.**
- **Усилия должны быть направлены на минимизацию использования стероидов и циклофосфамида, которые очень эффективны, однако являются основными виновниками инвалидизации и развития жизнеугрожающих осложнений.**