

Вовчаковий нефрит: діагностика та лікування

13–14 вересня 2019 р. відбувся щорічний 13-й Курс післядипломної освіти REENA (Renal Eastern Europe Nephrology Academy — Східноєвропейська ниркова академія) за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів (International Pediatric Nephrology Association), Української асоціації дитячих нефрологів (Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists), присвячений основним аспектам діагностики та лікування васкулітів у дітей і дорослих.

У приміщенні конференц-залу Grand Admiral Resort & SPA у місті Ірпінні проходив перший день заходу, на початку якого учасники отримали привітання від президента Української асоціації дитячих нефрологів, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, члена Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів **Дмитра Іванова**. Він наголосив, що під час доповідей не буде реклами фармацевтичних компаній, розповів про особливості післядипломного навчання лікарів, звернув увагу на проблему закриття нефрологічних відділень в Україні, а також передав привітання від офіційного представника адміністрації НМАПО імені П.Л. Шупика, академіка Національної академії медичних наук України **Любомира Пирого**.

У цей день програма була розподілена на три блоки: перший присвячений діагностиці та лікуванню вовчакового нефриту, а також ураженням нирок у пацієнтів із системною склеродермією та хворобою Шегрена; другий блок — васкулітам, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами, третій блок — іншим патологіям (синдром Гудпасчера, анкілозивний спондиліт, пурпура Шенлейна — Геноха, саркоїдоз). У цій публікації приділимо увагу саме діагностиці та лікуванню вовчакового нефриту.

Вовчаковий нефрит

Аспекти діагностики та лікування вовчакового нефриту у дорослих та дітей розкривав та пояснював запрошений гість — доктор медичних наук, професор, завідувач дитячого нефрологічного центру «Науковий центр здоров'я дітей» Російської академії медичних наук, член Міжнародної асоціації педіатрів-нефрологів **Олексій Цигін**. На початку доповіді він визначив, що у веденні пацієнтів із системним червоним вовчаком завжди стоїть питання: ця патологія є сферою діяльності ревматологів чи нефрологів?

Як відомо, системний червоний вовчак — це захворювання із мультиорганичним ураженням, та на першому році цієї патології у хворих відзначають ураження нирок (90%), основний механізм якого — відкладення імунних комплексів у клубочках, каналцях, базальних мембранах перитубулярних та інших капілярах нирок. Також на фоні системного червоного вовчака у пацієнтів може виникати нефропатія, асоційована з антифосфоліпідним синдромом — тромботична мікроангіопатія з ураженням гломерулярних капілярів та ниркових судин. О. Цигін нагадав присутнім **критерії системного червоного вовчака**, визначені Американською ревматологічною асоціацією (American Rheumatism Association):

- еритема у вигляді метелика;
- дисконічна еритема;

- фотосенсибілізація;
- стоматит;
- артрит;
- серозит (плеврит, перикардит);
- протеїнурія >0,5 г/добу або наявність у сечі еритроцитарних циліндрів;
- судоми або психоз;
- гемолітична анемія, лейкопенія (<4000 лейкоцитів/мкл), лімфопенія (<1500 лімфоцитів/мкл), тромбоцитопенія (<100 000 тромбоцитів/мкл);
- підвищення титрів антинуклеарних антитіл;
- імунологічні порушення: антитіла до дволанцюгової дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), або антитіла до антигену Smith, або антифосфоліпідні антитіла, або позитивні LE-клітини, або стійка хибно-позитивна реакція Вассермана (не менше 6 міс) за лабораторно підтвердженої відсутності сифілісу.

Базова серологічна діагностика за останні роки суттєво не змінилася, вона охоплює визначення антитіл до дволанцюгової ДНК, антинуклеарного фактора, рівня комплементів (С3 та С4). Визначення титрів антинуклеарних антитіл є високочутливим, але мало-специфічним методом для виявлення системного червоного вовчака: титри можуть бути підвищені внаслідок інших причин. Визначення антитіл до дволанцюгової ДНК є більш чутливим тестом, результати якого корелюють з активністю захворювання. Іноді при нормалізації рівня антитіл до дволанцюгової ДНК, рівень інших антитіл може бути підвищеним. Антифосфоліпідні антитіла наявні у 30% хворих та асоційовані з тромбоемболічними ускладненнями.

Епідеміологія. Системний червоний вовчак виявляють у 0,2–0,4 випадку на 100 тис. дітей віком молодше 16 років за рік. Ураження нирок визначається у 60–80% пацієнтів на ранніх стадіях захворювання. Частота симптомів під час дебюту системного червоного вовчака у пацієнтів підліткового та дорослого віку висвітлена в **табл. 1**.

Таблиця 1. Частота симптомів (%) під час дебюту системного червоного вовчака у пацієнтів підліткового та дорослого віку

Ниркові симптоми	У підлітків	У дорослих	p
Протеїнурія	63,6	43,2	<0,01
Гломерулонефрит	62,5	36	<0,001
Клітинні циліндри в сечі	57,1	32	<0,001

Ураження нирок є обтяжуючим прогностичним фактором перебігу системного червоного вовчака (предиктор смертності пацієнтів із системним червоним вовчаком). Міжнародним товариством нефрологів (International Society of Nephrology — ISN) та Товариством патології нирок (Renal Pathology Society — RPS) розроблена **морфологічна класифікація люпус-нефриту** (**табл. 2**).

Цілі лікування хворих на вовчаковий нефрит охоплюють досягнення індукції та підтримку ремісій для мінімізації супутніх розладів: інфекцій, herpes zoster, інфертильності, кістковомозкової токсичності, хімічного циститу, злоякісних захворювань. До **препаратів для лікування пацієнтів з люпус-нефритом** відносять глюкокортикостероїди, циклофосфамід, азатиоприн, мофетилу мікофенолат, циклоспорин, гідроксихлорохін, біологічні агенти (ритуксимаб). Зниження рівня протеїнурії на >50% є важливою прогностичною ознакою у пацієнтів із вовчаковим нефритом. Застосування циклофосфаміду у високих дозах у пацієнтів з люпус-нефритом не гарантує досягнення ремісії, але підвищує ризик розвитку побічних ефектів. Також під час проведення метааналізу чотирьох досліджень вчені виявили вірогідне зниження ризику невдалого лікування, частоти смертності та розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності у хворих, які застосовували мофетилу мікофенолат, порівняно з пацієнтами,



Таблиця 2. ISN/RPS класифікація люпус-нефриту

Морфологічний клас вовчакового нефриту	Характеристика
Клас I. Мінімальний мезангіальний	<ul style="list-style-type: none"> Мезангіальні зміни Імунні депозити, що виявляються на електронній та імунофлюоресцентній мікроскопії
Клас II. Мезангіальний проліферативний	<ul style="list-style-type: none"> Проліферація мезангіальних клітин Розширений мезангіальний матрикс
Клас III. Фокальний	<ul style="list-style-type: none"> Клас IV-S включає ураження >50% клубочків
Клас IV поділяється на дифузний сегментарний (IV-S) та глобальний (IV-G), найчастіше трапляється у хворих на системний червоний вовчак	<ul style="list-style-type: none"> Ендокапілярна проліферація: «дротові петлі», субендотеліальні депозити, звуження просвіту капілярів Екстракапілярна проліферація: «півмісяці»
Клас V. Мембранозний	<ul style="list-style-type: none"> «Шипи» (spikes) – субепітеліальні відкладення імунних комплексів Масивні субепітеліальні депозити виявляються на електронній та імунофлюоресцентній мікроскопії
Клас VI. Виразений склеротичний	<ul style="list-style-type: none"> Склероз >90% клубочків

яким призначали циклофосфамід. Застосування пацієнтами з вовчаковим нефритом мофетилу мікофенолату приводить до зниження альбумінурії та покращення ниркових функцій. В іншому дослідженні науковці визначили, що загальна частота позитивної реакції (відповіді) хворих на люпус-нефрит, які приймали ритуксимаб, становить 91%. Призначення пацієнтам ритуксимабу дозволяє знизити дозу глюкокортикостероїдів, але дані суперечливі: наприклад, в іншому дослідженні ефективність ритуксимабу у хворих на вовчаковий нефрит становить лише 57% порівняно з плацебо. Застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у пацієнтів з люпус-нефритом приводить до підвищення їх виживаності та покращення ниркової функції.

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) та Європейської ниркової асоціації — Європейської асоціації діалізу та трансплантату (European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association — ERA-EDTA) щодо **діагностики та лікування у дорослих і дітей люпус-нефриту:**

1. Показання до направлення хворого на системний червоний вовчак на біопсію нирки.

Будь-яка ознака ураження нирок — зокрема зміни в загальному аналізі сечі, такі як визначена повторно протеїнурія $\geq 0,5$ г/добу з клубочковою гематурією та/чи з клітинними циліндрами, — повинні бути показанням до проведення біопсії нирки. У більшості випадків без морфологічного дослідження обійтися неможливо, оскільки клінічні, серологічні та лабораторні дані не можуть точно передбачити результати біопсії нирки.

2. Гістологічне дослідження ниркового біоптату.

Рекомендовано використовувати класифікацію ISN/RPS люпус-нефриту й оцінювати активні та хронічні зміни у клубочках, каналцях та інтерстиції, а також ураження судин, які мають зв'язок з антифосфоліпідними антитілами/антифосфоліпідним синдромом.

3. Показання та цілі імуносупресивної терапії у хворих на вовчаковий нефрит.

3.1. Під час першого призначення імуносупресивного лікування слід керуватися діагностичною біопсією нирки. Імуносупресанти рекомендовано призначати пацієнтам з вовчаковим нефритом



класу IIIA або IIIA/C (\pm V) та IVA або IVA/C (\pm V), а також із нефритом «чистого» V класу, якщо протеїнурія перевищує 1 г/добу, попри застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

3.2. Кінцеві цілі лікування хворих на люпус-нефрит — довгострокове збереження ниркової функції, запобігання загостренню захворювання, мінімізація побічних ефектів, що пов'язані з лікуванням, та поліпшення якості життя і виживаності хворих. Лікування повинне бути спрямоване на досягнення співвідношення білка до креатиніну сечі <50 мг/моль та нормальної чи близько до нормальної (в межах 10% нормальної швидкості клубочкової фільтрації, якщо функція раніше була порушена) функції нирок. Часткова ниркова відповідь — це зниження протеїнурії на $\geq 50\%$ вихідного значення та до субнефротичного рівня, з нормальною чи близько до нормальної функцією нирок. Цю відповідь необхідно досягнути протягом 6 міс, але не пізніше ніж через 12 міс після початку лікування.

4. Лікування вовчакового нефриту у дорослих.

4.1 Початкова терапія.

Пацієнтам з люпус-нефритом класу IIIA або IIIA/C (\pm V) та IVA або IVA/C (\pm V) як початкову терапію рекомендовано призначити мікофенолову кислоту (мофетилу мікофенолат у цільовій дозі 3 г/добу протягом 6 міс, або натрію мікофенолат в еквівалентній дозі), або циклофосфамід у низькій дозі внутрішньовенно (в/в) (сумарна доза 3 г протягом 3 міс) в комбінації з глюкокортикостероїдами.

4.2. Пацієнтам із несприятливими прогностичними ознаками (гостре порушення функції нирок, клітинні «напівмісяці» та/чи фібриноїдний некроз) рекомендовано призначити подібне лікування, але циклофосфамід слід застосовувати в/в щомісячно у вищих дозах (0,75–1 г/м² поверхні тіла) протягом 6 міс або перорально (2–2,5 мг/кг/добу) протягом 3 міс.

4.3. Для підвищення ефективності та зниження кумулятивної дози глюкокортикостероїдів лікування необхідно починати з призначення трьох (протягом 3 днів) в/в послідовних «пульс» метилпреднізолону 500–750 мг, з подальшим пероральним преднізоном 0,5 мг/кг/добу протягом 4 тиж з поступовим зниженням до ≤ 10 мг/добу протягом 4–6 міс.

4.4. У хворих, які мають «чистий» V клас люпус-нефриту з нефротичною протеїнурією, як початкову терапію рекомендовано призначити мікофенолову кислоту (мофетилу мікофенолат у цільовій дозі 3 г/добу протягом 6 міс) з комбінацією з пероральним преднізоном (0,5 мг/кг/добу). Призначення циклофосфаміду, інгібіторів кальциневрину (циклоспорин, такролімус) або ритуксимабу слід розглянути як альтернативні варіанти лікування чи у хворих, які не мають відповіді (реакції) на призначену терапію.

4.5. Призначення азатиоприну (2 мг/кг/добу) слід розглянути як альтернативу мікофеноловій кислоті чи циклофосфаміду у хворих із несприятливими прогностичними факторами (див. 4.2), або коли ці препарати протипоказані, не переносяться чи недоступні. Застосування азатиоприну має зв'язок із підвищеним ризиком виникнення загострень захворювання.

4.6. Подальше лікування.

Хворим з покращеним станом після призначення початкової терапії рекомендовано надалі застосовувати мікофенолову кислоту в низьких дозах (цільова доза мофетилу мікофенолат 2 г/добу), або азатиоприн (2 мг/кг/добу) в комбінації з низькими дозами преднізону (5–7,5 мг/добу) протягом не менш ніж 3 років. У подальшому існує можливість поступової відміни препарату, починаючи з глюкокортикостероїдів.

4.7. Пацієнти, які мають позитивну відповідь (реакцію) на початкову терапію мікофеноловою кислотою, повинні й надалі її застосовувати. У разі планування вагітності пацієнтам рекомендовано перейти на прийом азатиоприну принаймні за 3 міс до зачаття.

4.8. Хворим з люпус-нефритом «чистого» V класу можна призначити інгібітори кальциневрину.

4.9. Рефрактерні форми захворювання.

Пацієнтам, які не відповіли (не мали реакції) на застосування мікофенолової кислоти або циклофосфаміду чи відмінили лікування внаслідок виникнення побічних ефектів, рекомендовано змінити призначені препарати: мофетилу мікофенолат на циклофосфамід або циклофосфамід на мофетилу мікофенолат, або на ритуксимаб.

5. Додаткова терапія у пацієнтів із вовчаковим нефритом.

5.1. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) показані пацієнтам з люпус-нефритом та протеїнурією (співвідно-

шення білка до креатиніну сечі >50 мг/ммоль), або з артеріальною гіпертензією.

5.2. Зниження рівня холестерину за допомогою статинів показано при персистоючій дисліпідемії (цільовий показник ліпопротеїнів низької щільності 2,58 ммоль/л (100 мг/дл)).

5.3. Гідроксихлорохін рекомендовано призначати для покращення перебігу захворювання, зниження загострень та запобігання виникненню ниркового та кардіоваскулярного уражень.

5.4. Рекомендовано розглянути призначення ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з антифосфоліпідними антитілами, а також препарати кальцію і вітаміну D та імунізацію вбитими вакцинами. Це може сприяти зменшенню вираженості коморбідних станів, які асоційовані як із захворюванням, так і з лікуванням.

5.5. Слід розглянути призначення антикоагулянтної терапії пацієнтам із нефротичним синдромом та з альбуміном <20 г/л, особливо якщо у хворих нефротичний синдром персистує або визначаються антифосфоліпідні антитіла.

Зазначимо, що **діагностика та лікування люпус-нефриту** у дітей подібні до таких у дорослих. У вагітних рекомендовано застосовувати гідроксихлорохін, а при потребі — низькі дози преднізолону, азатіоприну та/чи інгібіторів кальциневрину. Цілі лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом — досягнення часткової (протягом 6–12 міс) та повної ремісії (протягом 24 міс).

Лікування пацієнтів із вовчаковим нефритом та супутньою артеріальною гіпертензією

Продовжуючи тему вовчакового нефриту, Д. Іванов на початку доповіді відзначив наявність **трьох ознак прогресування хвороб нирок у пацієнтів із системним червоним вовчаком**:

1. Альбумінурія.
2. Підвищення креатиніну (зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), що визначають за допомогою формули Шварца).
3. Артеріальна гіпертензія.

Щодо **показників артеріального тиску (АТ)**, при яких необхідно призначати антигіпертензивне лікування, існує декілька думок:

- Американська колегія кардіології (American College of Cardiology) та Американська асоціація серця (American Heart Association) — пацієнтам з АТ >130/80 мм рт. ст., або з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, або з наявними супутніми серцево-судинними захворюваннями.
- Європейське товариство гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology) — пацієнтам з АТ >140/90 мм рт. ст.

Також був представлений **алгоритм медикаментозного лікування хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією** (табл. 3).

Таблиця 3. Алгоритм медикаментозного лікування хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією

Початкова терапія Подвійна комбінація	Інгібітори АПФ або БРА + блокатори кальцієвих каналів або тіазидні діуретики	Розглянути монотерапію у пацієнтів з низьким ризиком серцево-судинних захворювань та з систолічним АТ <150 мм рт. ст., пацієнтів літнього (>80 років) віку, осіб зі старечою астеною
2-й етап Потрійна комбінація	Інгібітори АПФ або БРА + блокатори кальцієвих каналів і тіазидні діуретики	—
3-й етап Потрійна комбінація + спіронолактон (або інший препарат при непереносимості)	Інгібітори АПФ або БРА + блокатори кальцієвих каналів і тіазидні діуретики + спіронолактон (25–50 мг 1 раз на добу) або інший діуретик, блокатор альфа- чи бета-адренорецепторів	У цій ситуації артеріальна гіпертензія у хворих розглядається як резистентна, пацієнти потребують направлення до спеціалізованого центру для додаткового обстеження
Призначення пацієнтам блокаторів бета-адренорецепторів можливо розглянути на будь-якому етапі терапії за наявності показань: серцева недостатність, стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, вагітність або її планування		

Д. Іванов звернув увагу всіх присутніх на використання в клінічній нефрології формули **БРІМОНЕЛ**:

БР(А)І(АПФ)МО(ксонідин)НЕ(біволол)Л(ерканідипін)

Також було наведено схему лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з патологією нирок залежно від показника рШКФ (табл. 4).

Таблиця 4. Алгоритм лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з патологією нирок залежно від показника рШКФ

рШКФ >120 мл/хв/м²	
АТ <130 мм рт. ст.: БРА або інгібітори АПФ ½ дози на ніч	АТ ≥130 мм рт. ст.: інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у повній дозі
рШКФ 120–60 мл/хв/м²	
АТ <130 мм рт. ст.: БРА або інгібітори АПФ у повній дозі, або БРА + інгібітори АПФ при протеїнурії 0,5–1,0 г/л	АТ ≥130 мм рт. ст.: інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у повній дозі та антагоніст альдостерону
рШКФ 59–30 мл/хв/м²	рШКФ <29 мл/хв/м²
Монотерапія: БРА або інгібітори АПФ	Відміна інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи або їх застосування в субтерапевтичній дозі за наявності показань з боку серцево-судинної системи, та формула лікування стає МОНЕЛ : МО(ксонідин)НЕ(біволол)Л(ерканідипін)

БРА не тільки знижують АТ, а також знижують рівень альбумінурії: ірбесартан, олмесартан медоксоміл, азилсартан медоксоміл, валсартан. Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу призначають хворим на цукровий діабет 2-го типу. На відміну від БРА, ці препарати розширюють пріносну артеріолу нефрону, та результати двох великих досліджень продемонстрували зниження частоти кардіоваскулярної смертності у хворих, які приймали інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу, завдяки зниженню АТ, сечогінного ефекту та підвищенню рівня гемоглобіну в крові. Також спостерігалось зниження альбумінурії та стабілізація ШКФ. При призначенні блокаторів кальцієвих каналів препаратом вибору є лерканідипін. Д. Іванов звернув увагу, що призначення комбінації периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодіпину протипоказано пацієнтам нефрологічного профілю (кліренс креатиніну — 30–60 мл/хв). Щодо призначення діуретиків лектор відзначив, що «фуросемід пішов в історію», та рекомендував призначати торасемід, ксипамід. Наявні дані не підтримують думки щодо зниження споживання кухонної солі для корекції АТ. Проведення інфузійної терапії може призвести до підвищення АТ у хворого. Тому за наявності у хворих набряків слід розглянути призначення препаратів у низьких дозах. Якщо під час підтримувальної терапії у пацієнта з вовчаковим нефритом відзначається підвищення показників протеїнурії або підвищення рівня імунологічних титрів (безсимптомна серологічна реактивація), рекомендовано превентивний імуносупресивний метод терапії, що може привести до зменшення кількості рецидивів. Він охоплює підвищення дози преднізолону до 0,5 мг/кг/добу, а у пацієнтів, які вже застосовували мопетилу мікофенолат і азатіопрін, підвищення дози до 1,5 та 100 мг/добу відповідно.

Нирковий біоптат

Сучасні стандарти морфологічного дослідження нирок у хворих на системний червоний вовчак висвітлила доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шуплика **Олена Дядик**. Повноцінна оцінка ниркового біоптату має включати результати світлової мікроскопії, імуногістологічного/імунофлуоресцентного дослідження, в деяких випадках — електронної мікроскопії. О. Дядик зробила акцент на порівнянні імуногістохімічного та імунофлуоресцентного методів оцінювання біоптату (табл. 5).

Таблиця 5. Недоліки та переваги методів оцінювання біоптату нирок

Імуногістохімічне дослідження	Імунофлуоресцентне дослідження
• Перегляд у звичайному режимі мікроскопа	• Потрібен особливий режим мікроскопа/мікроскоп
• Скло не потребує особливих умов зберігання	• Перегляд у темряві
• Забарвлення стійке	• Необхідно зберігати скло у темряві та холоді
• Збереження — протягом років	• Нестійкість (3–10 днів)
	• Висока вартість

Катерина Давіденко, фото автора