



Finansuojama iš Europos  
regioninės plėtros fondo

[www.esinvesicijos.lt](http://www.esinvesicijos.lt)



Kuriame  
Lietuvos ateitį  
2014–2020 metų  
Europos Sąjungos  
fondų investicijų  
veiksmų programa

# **IMUNOKOMPLEKSINIŲ GLOMERULONEFRITŲ DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA**

2020–2022

**Rengėjai:**

Prof. Augustina Jankauskienė (Metodikos vadovė)

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus gydytoja vaikų nefrologė*

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų inkstų ligų ir urogenitalinės sistemos formavimosi ydų kompetencijos centro (vaikų) koordinatore*

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų direktorė inovacijoms*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinikos vadovė*

Prof. Rimantė Čerkauskienė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Retų ligų koordinavimo centro klinikinio poskyrio koordinatore*

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro koordinatore*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika*

Dr. Karolis Ažukaitis

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pediatrijos centro Specializuoto vaikų ligų skyriaus vyresnysis gydytojas vaikų nefrologas*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika*

**Recenzavo:**

**Prof. Marius Miglinas**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

**Prof. I. A. Bumblytė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas*

**Lietuvos vaikų nefrologų draugija**

**Patvirtino:**

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba  
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba  
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-9-10)

## TURINYS

SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS .....	6
2. POINFEKCINIS GLOMERULONEFRITAS.....	7
2.1. Apibrėžimas.....	7
2.2. TLK-10-AM kodavimas .....	7
2.3. Paplitimas .....	7
2.4. Etiologija ir patogenezė .....	7
2.5. Klinika.....	8
2.6. Diagnostika .....	8
2.7. Patomorfologija.....	10
2.8. Diferencinė diagnostika .....	10
2.9. Gydymas .....	11
2.10. Prognozė.....	12
2.11. Stebėsena.....	12
3. IMUNOGLOBULINO A NEFROPATIJA.....	13
3.1. Apibrėžimas.....	13
3.2. TLK-10-AM kodavimas .....	13
3.3. ORPHA kodavimas.....	13
3.4. Paplitimas .....	13
3.5. Etiologija ir patogenezė .....	13
3.6. Klinika.....	13
3.7. Diagnostika ir patomorfologija.....	14
3.8. Diferencinė diagnostika .....	14
3.9. Gydymas .....	15
3.10. Prognozė.....	17
3.11. Stebėsena.....	17
4. SCHÖNLEINO-HENOCHO PURPUROS NEFRITAS .....	18
4.1. Apibrėžimas.....	18
4.2. TLK-10-AM kodavimas .....	18
4.3. ORPHA kodavimas.....	18
4.4. . Paplitimas .....	18
4.5. . Etiologija ir patogenezė .....	18

4.6. Klinika.....	19
4.7. Diagnostika .....	19
4.8. Patomorfologija.....	19
4.9. Diferencinė diagnostika .....	20
4.10. Gydyimas .....	21
4.11. Prognozė.....	22
4.12. Stebėsena.....	22
5. VILKLIĖS NEFRITAS .....	22
5.1. Apibrėžimas ir apibūdinimas.....	22
5.2. TLK-10-AM kodavimas .....	23
5.3. ORPHA kodavimas.....	23
5.4. Paplitimas .....	23
5.5. Etiologija ir patogenezė .....	24
5.6. Diferencinė diagnostika .....	24
5.7. Klinika.....	24
5.8. Diagnostika .....	25
5.9. Patomorfologija.....	28
5.10. Gydyimas .....	30
6. VAIKŲ, SERGANČIŲ IMUNOKOMPLEKSINIAIS GLOMERULONEFRITAIŠ, VAKCINACIJA.....	34
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	35

## SANTRUMPOS

AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas  
AKS – arterinis kraujo spaudimas  
ANA – antinukleariniai antikūnai  
ANCA – anti-neutrofilų citoplazmos antikūnai  
aPL – antifosfolipidiniai antikūnai  
ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai  
ASO – antistreptolizinas O  
AZA – azatioprinas  
BKS – baltymo / kreatinino santykis  
BŠT – bendras šlapimo tyrimas  
KNI – kalcineurino inhibitoriai  
CYC – ciklofosfamidai  
Gd-IgA1 – galatkozės stokojantis imunoglobulinas A1  
GFG – glomerulų filtracijos greitis  
GKK – gliukokortikoidai  
HCQ – hidroksichlorokvinas  
HSP – Schönleino-Henocho purpura  
HSPN – Schönleino-Henocho purpuros nefritas  
IgA – imunoglobulinas A  
IgAN – imunoglobulino A nefropatija  
IgG – imunoglobulinas G  
IgM – imunoglobulinas M  
IV – intraveniškai  
MP – metilprednizolonas  
PIGN – poinfekcinis glomerulonefritas  
PO – *per os*  
RAS – renino-angiotenzino sistema  
RNP – ribonukleoproteinai  
SRV – sisteminė raudonoji vilkligė  
ŪPSGN – ūminis poinfekcinis glomerulonefritas  
VN – vilkligės nefritas

## 1. ĮVADAS

Šios diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos yra pirmosios Lietuvoje, kuriose aptariami visavertės daugiadalykės į pacientą orientuotos sveikatos priežiūros principai, kurių siūlome laikytis teikiant sveikatos priežiūros paslaugas vaikams, sergantiems imunokompleksiniais glomerulonefritais. Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami sukurti moksliniais įrodymais pagrįstas rekomendacijas. Aptariamos ligos priklauso retų ligų kategorijai, randomizuotų klinikinių tyrimų apie šias ligas paskelbta itin mažai, todėl šios metodinės rekomendacijos parengtos vadovaujantis klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis, metaanalizėmis, tarptautinėmis rekomendacijomis ir atskirų sričių specialistų ekspertų tarptautiniais sutarimais.

Šių rekomendacijų tikslas – pateikti įrodymais pagrįstą informaciją apie dažniausių vaikų imunokompleksinių glomerulonefritų – pofekcinio glomerulonefrito, imunoglobulino A nefropatijos, Schönleino-Henocho purpuros nefrito ir lupus nefrito diagnostikos, gydymo ir stebėsenos rekomendacijas vaikų ligų gydytojams ir vaikų nefrologams.

Vaikų imunokompleksiniai glomerulonefritai yra retos ligos, kurių klinikinė išraiška įprastai yra panaši – dažniausiai jos pasireiškia nefritinio sindromo požymiais (hematurija, proteinurija, inkstų funkcijos sutrikimu, arterine hipertenzija), rečiau gali pasireikšti izoliuota hematurija ir (arba) proteinurija, nefrozinis sindromas. Glomerulonefritai tarpusavyje diferencijuojami atliekant laboratorinius tyrimus ir inkstų biopsiją. Gydymo ir stebėsenos principai priklauso nuo glomerulonefrito tipo, sunkumo ir tikėtinos prognozės, įvairuoja nuo simptominio gydymo lengvesnių formų atvejais iki ilgalaikio imunosupresinio gydymo, kai glomerulonefrito eiga agresyvi ar yra didelė nepalankių išiečių rizika.

## 2. POINFEKCINIS GLOMERULONEFRITAS

### 2.1. Apibrėžimas

Poinfekcinis glomerulonefritas (PIGN) – tai liga, pasireiškianti imuniniu glomerulų pažeidimu, susiformuojančiu esant organizmo atsakui į infekciją. Klasikinis PIGN pavyzdys yra ūminis poststreptokokinis glomerulonefritas (ŪPSGN), tačiau skiriami ir kiti PIGN, pavyzdžiui, susijęs su stafilokokine infekcija, kurio metu biopsijoje randama dominuojanti IgA depozicija – IgA – dominuojantis PIGN (IgA-PIGN)<sup>1</sup>. Taip pat žinomi ir su virusais susiję glomerulonefritai, kurie susiformuoja įvykus viruso eradikacijai po aktyvios viruso replikacijos<sup>2</sup>.

### 2.2. TLK-10-AM kodavimas

N00.0-00.8

### 2.3. Paplitimas

Tikrasis PIGN paplitimas nėra žinomas dėl to, kad daugelis atvejų yra arba neatpažinti, arba apie juos nepranešama. Galvojama, kad PIGN, susijusio su streptokokine infekcija, dažnis yra 472 000 atvejų per metus, iš jų 86 proc. įvyksta vaikams, bet beveik visi atvejai (net 96 proc.) nustatomi mažiau išsivysčiusiose šalyse<sup>3</sup>. Taip pat manoma, kad PIGN paplitimas gali būti iki 4–19 kartų didesnis, jei į skaičiavimus būtų įtrauktos besimptomės ar atsitiktinai aptiktos formos. Dažnis taip pat priklauso ir nuo šalies išsivystymo lygmens, ir neišsivysčiusiose šalyse gali siekti 28,5 atvejų / 100 000 asmens metų<sup>4,5</sup>. PIGN dažniausiai serga jaunesni mokyklinio amžiaus vaikai. Vyrų, taip pat ir baltaodžių bei vaikai dėl nežinomų priežasčių PIGN serga kiek dažniau. Įtakos gali turėti ir klimatas, nes pastebėta, kad liga dažnesnė ten, kur yra labai biologiškai turtinga aplinka ir dėl įvairių parazitų teoriškai yra didesnė užsikrėtimų tikimybė<sup>6</sup>. PIGN – tai liga, susijusi su socialinėmis ekonominėmis sąlygomis ir medicinos paslaugų prieinamumo skirtumais. Laikui bėgant ligos epidemiologija reikšmingai pakito. Liga pastaraisiais dešimtmečiais dažniau diagnozuojama vyresniems, ypač turintiems gretutinių ligų (pvz., cukrinį diabetą), pacientams. Ligai būdingas sezoniškumas ir geografiniai skirtumai. Šiltuoju metų laiku ir šiltuose kraštuose PIGN dažniau vystosi po odos infekcijų, o šaltuoju metų laiku – po viršutinių kvėpavimo takų infekcijų. Lietuvoje sergamumas PIGN buvo didelis paskutinįjį XX a. dešimtmetį su ryškia mažėjimo tendencija, o dabar įprastai diagnozuojami pavieniai atvejai – dažniausiai vaikams.

### 2.4. Etiologija ir patogenezė

Keičiantis ligos epidemiologijai pakito ir dažniausi PIGN sukiantys mikroorganizmai: rečiau PIGN siejamas su *Streptococcus*, o dažniau su *Staphylococcus* infekcijomis. Be šių bakterijų, PIGN taip pat gali sukelti grybeliai, virusai ir pirmuonys (1 lentelė).

## 1 lentelė. Infekcijos, dažniausiai sukeliančios PIGN<sup>4</sup>

<b>Bakterijos</b>
<i>Gram teigiamos</i>
Streptococci, Staphylococci, Pneumococci, Listeria
<i>Gram neigiamos</i>
Hemophilus, Meningococci, salmonella, Klebsiella, Legionella, Brucella
<i>Kitos</i>
Mycobacteria, Treponema, Rickettsia, Leptospira
<b>Grybeliai</b>
Coccidioidomycosis, Candida
<b>Virusai</b>
Hepatito B ir C, Epšteino-Baro, citomegalo, žmogaus imunodeficito virusai, adenovirusas, parvovirusas B19, hantavirusas, rotavirusas
<b>Pirmuonys</b>
Toxoplasma, Schistosoma

ŪPIGN patogenezės esminė ašis yra imuninių kompleksų susidarymas po sąlyčio su infekcijos sukėlėju. Jie atsideda inkstų glomeruluose. Imuniniai kompleksai glomeruluose aktyvuoja uždegiminį atsaką ir komplemento aktyvaciją, kurie savo ruožtu nulemia glomerulų pažeidimą. Imuniniai kompleksai dažniausiai susidaro kaip atsakas į nefritogeninius antigenus. Tam tikri *Streptococcus* sienelės M baltymo serotipai yra aiškiai siejami su ŪPIGN, tačiau tik 15 proc. pacientų, kurie turėjo sąlytį su nefritogenine *Streptococcus* šeima, išsivystė PIGN<sup>7,8</sup>. Tai rodo žmogaus organizmo ir specifinio atsako į antigenus reikšmę.

Moksliniai tyrimai padėjo identifikuoti tam tikrus nefritogeninius antigenus: „su nefritu asociuotą plazmino receptorių“ (NAPlr) ir „streptokoko pirogeninį egzotoksiną B“ (SPEB)<sup>9</sup>. Pastebėta, kad šie antigenai cirkuliuoja skirtingose populiacijose: NAPlr – Japonijoje, o SPEB – Lotynų Amerikoje, Europoje ir JAV.

### 2.5. Klinika

Tipiškai PIGN pasireiškia ūminiu nefritiniu sindromu, bet gali pasireikšti ir kaip besimptomė hematurija<sup>10</sup>. Esant ūminiam nefritiniam sindromui pasireiškia šie požymiai: patinimai, arterinė hipertenzija, proteinurija, hematurija ir kartais įvairaus laipsnio inkstų funkcijos nepakankamumas (2 lentelė).

Tipiškai prieš klinikinių požymių atsiradimą 1–6 sav. laikotarpiu pasireiškia infekcija, tačiau predisponuojančios infekcijos gali būti ir ne tokios tipiškos, kaip supūliavęs dantis, otitas, supūliavusi žaizda ar tonzilitas.

### 2.6. Diagnostika

PIGN diagnozuojamas atsižvelgiant į anamnezę, klinikinę išraišką ir laboratorinių tyrimų duomenis.



PIGN visada pasireiškia su hematurija, kuri gali įvairuoti nuo mikroskopinės iki makroskopinės, taip pat šlapimo tyrime gali būti randama pavienių cilindrų. Hematurija taip pat yra ir ilgiausiai išliekantis požymis, dažnai besitęsiantis iki 6 mėn. Proteinurija dažniausiai nesiekia nefrozinio lygio, kuris pasitaiko labai retai (iki 5–10 proc.) ir gali tęstis iki poros mėnesių<sup>7</sup>. Dažnai nustatomas arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimas, kuris gali viršyti ir 99 procentilį pagal lytį, amžių ir ūgį ir retais atvejais sukelti sunkias neurologines komplikacijas.

Vienas iš esminių tyrimų, padedantis atskirti PIGN nuo kitų glomerulonefritų, pasireiškiančių nefritiniu sindromu, yra C3 koncentracijos sumažėjimas. Įprastai esant PIGN C3 normalizuojasi per 6–8 sav., tačiau atsistatymas gali užtrukti ir iki 12 sav. Persistuojančiai žema C3 koncentracija rodo išliekančią komplemento sistemos aktyvaciją ir ligos aktyvumą<sup>11</sup>. Dažnai pacientams nustatomas antistreptolizino (ASO) titro padidėjimas, tačiau jis tik pagalbinis, o ne diagnostinis žymuo, rodantis buvusią streptokokinę infekciją<sup>7</sup>.

Bendrajame kraujo tyrime specifinių pokyčių nenustatoma. Gali pasireikšti anemija, dažnai dėl perkrovos skysčiais. Inkstų funkcijos nepakankamumas dažniausiai būna ligos pradžioje, yra trumpalaikis, nedidelio laipsnio, bet būna pavienių atvejų, kai reikalinga ir pakaitinė inkstų terapija.

IgA-dominuojantis PIGN dažniausiai pasireiškia agresyviau: iš karto inkstų funkcijos sutrikimu, hematurija, didelio laipsnio proteinurija ir gali būti padidėję kiekiai cirkuliuojančio IgA. Hipokomplementemija būna rečiau: tik 30–70 proc.<sup>4</sup>.

Literatūroje aprašyta pavienių atvejų, kai nustatomi teigiami ANCA, dažniau sietini su *St. aureus* infekcija<sup>12</sup>.

## 2 lentelė. PIGN diagnostiniai kriterijai

ANAMNEZĖ	KLINIKINIAI požymiai	LABORATORINIAI tyrimai
Prieš 1–6 sav. buvusi ryklės ar odos infekcija	Patinimai Silpnumas Pykinimas Padidėjęs AKS Patamsėjęs ar rausvas šlapimas Labai retai nugaros skausmas	Proteinurija Hematurija Pavieniai cilindrai Sterili leukociturija Kreatinino koncentracijos serume padidėjimas GFG sumažėjimas Anemija ASO padidėjimas Hipokomplementemija (C3, CH50);

Inkstų biopsija įprastai nėra reikalinga PIGN diagnozei patvirtinti, ji atliekama retai, tik esant indikacijų (žr. toliau).

Biopsijos inkstų indikacijos:

- C3 koncentracijos sumažėjimas ilgiau nei 12 sav.
- Greitai blogėjanti inkstų funkcija.
- Nefrozinio lygio proteinurija, išliekanti ilgiau nei 2–3 sav.
- Naujai atsiradusi makrohematurija praėjus 1 mėn. nuo ligos pradžios.

Nustatomos ir atipinės eigos PIGN formos ir manoma, kad jos vystosi dėl sutrikusios alternatyviojo komplemento kelio reguliacijos<sup>13</sup>. Tokiems pacientams kartais nustatoma C3 glomerulopatijos diagnozė.

## 2.7. Patomorfologija

Esant indikacijų inkstų biopsijai dažniausiai nustatomas difuzinis ar globalinis glomerulų ląstelingumo padidėjimas. Rečiau aptinkama fibrininė nekrozė ir psmėnuliai, kurie susiję su greitai progresuojančio glomerulonefrito eiga. Imunofluorescencijos metu matomi depozitai kapiliarų sienelėje ar mezangiume, dominuojant C3. Taip pat gali būti nustatomas silpnėsnis IgG, rečiau IgM ir labai retai IgA švytėjimas. PIGN būdingi patomorfologiniai radiniai, apibendrinti 3 lentelėje.

Patomorfologinė išraiška gali reikšmingai skirtis priklausomai nuo biopsijos atlikimo laiko.

**3 lentelė. Patomorfologiniai radiniai<sup>8</sup>**

Šviesinė mikroskopija	Imunofluorescencija	Elektroninė mikroskopija
Endokapiliarinė proliferacija su neutrofilų infiltracija	Dominuojantys C3 depozitai su imunoglobulinu G mezangiume ir kapiliarų sienelėje	Tankūs intarpai (apibūdinami kaip kauburiai subepitelyje ar subendotelyje)

## 2.8. Diferencinė diagnostika

PIGN diferencijuojamas su kitomis ligomis, pasireiškiančiomis ūminiu nefritiniu sindromu (4 lentelė).

**4 lentelė. PIGN diferencinė diagnostika**

Ligos, su kuriomis tapatinama	Panašumai	Skirtumai
IgA nefropatija	Ūminis nefritinis sindromas	Dažniausiai esant viršutinėms kvėpavimo takų infekcijoms Inkstų biopsijoje nustatoma IgA (dažnai kartu su C3) depozicija glomerulų mezangiume

C3 glomerulopatija	Ūminis nefritinis sindromas Hipokomplementemija	Inkstų biopsijoje dominuojanti C3 depozicija C3 neatsistato per 12 sav.
Vilkligės nefritas	Ūminis nefritinis sindromas Hipokomplementemija	Ekstrarenaliniai vilkligės požymiai Leukopenija, trombocitopenija Būdingas C3 ir C4 koncentracijos sumažėjimas Teigiami ANA ir anti-ds-DNR Inkstų biopsijoje yra daugybinių imunoreaktantų depozicija (IgG, IgM, IgA, C3, C1q)
ANCA-glomerulonefritas	Ūminis nefritinis sindromas	Greitai progresuojanti eiga Ekstrarenaliniai vaskulito požymiai Teigiama p-/c-ANCA Inkstų biopsijoje nėra imunoreaktantų depozicijos

## 2.9. Gydymas

Antibiotikoterapija:

Esant streptokokinei infekcijai anksti paskirti antibiotikai sumažina bakterijos antigeno ekspozicijos periodą, tačiau nėra įrodymų, kad gali apsaugoti nuo PIGN. Jeigu tebesitęsia streptokokinė infekcija – antibiotikus skirti rekomenduojama. Retesniais atvejais antibiotikoterapija gali būti skiriama epidemiologijos tikslais, siekiant sumažinti streptokokinės infekcijos su nefritogentine šeima plitimą.

**PIGN gydymas yra simptominis.**

Esant skysčių perkrovai:

- Ribojamas druskos vartojimas;
- Skiriami kilpiniai diuretikai (furozemidas 12 –mg/kg/p).

Esant arterinei hipertenzijai:

- Skiriami diuretikai, nesant pakankamo efekto – kalcio kanalų blokatoriai,
- Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai ar angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) nerekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo, ypač jei yra sutrikusi inkstų funkcija.

Labai svarbu užtikrinti adekvačią diurezę, jei ji būna sutrikusi dėl inkstų veiklos. Labai retais atvejais prireikia pakaitinės inkstų terapijos.

Gliukokortikoidai – vaistai, dažnai vartojami gydant glomerulonefritus, specifiniam gydymui netaikomi. Jų skyrimas gali būti svarstytinas, jeigu pasireiškia greitas ligos progresavimas, tačiau jis nėra pagrįstas įrodymais<sup>14</sup>.

## 2.10. Prognozė

Ligos ilgalaikė baigtis priklauso nuo paciento amžiaus, lyties, klinikinės išraiškos, histologinių pokyčių (jei vertinta) ir provokuojančio mikroorganizmo.

Pasveikimo prognozė vaikams yra gera ir siekia 95 proc., tačiau neretai gali pasireikšti užsitęsusi ligos išraiška (pvz., proteinurija ar hematurija gali išlikti iki kelerių metų).

Duomenys apie ilgalaikes išėitis nėra gausūs ar vienareikšmiški. Apytiksliai po 10–20 metų stebėjimo apie 20 proc. vaikų nustatomi vienokie ar kitokie pakitimai šlapime, o 1 proc. nustatoma galutinės stadijos lėtinė inkstų liga<sup>4</sup>. Remiantis šiais duomenimis, rekomenduojamas ilgalaikis vaikų, persirgusių ŪPIGN, stebėjimas.

## 2.11. Stebėseną

Remiantis duomenimis apie atokiai nustatomus pakitimus šlapime, rekomenduojamas ilgalaikis vaikų, persirgusių ŪPIGN, stebėjimas (5 lentelė).

**5 lentelė. Ilgalaikis sirgusiųjų PIGN stebėjimas**

Laikotarpis nuo ligos pradžios	Dažnis	Tyrimai
Pirmi 3 mėn.	Kas 2 sav.	BŠT Kreatinino koncentracija kraujyje AKS C3 koncentracija kraujyje (po 6–12 sav.)
3–6 mėn.	Kas 1 mėn.	BŠT Baltymas paros šlapime Kreatinino koncentracija kraujyje AKS
>6 mėn.	Kas 1 metus	BŠT Kreatinino koncentracija kraujyje AKS

## 3. IMUNOGLOBULINO A NEFROPATIJA

### 3.1. Apibrėžimas

Imunoglobulino A nefropatija (IgAN), dar vadinama Bergerio liga, yra imuninės kilmės glomerulonefritas, sukeltas nenormaliai galaktozilinto imunoglobulino A1 (IgA1) depoicijos glomerulų mezangiume.

### 3.2. TLK-10-AM kodavimas

N02.8

### 3.3. ORPHA kodavimas

ORPHA:34145 (Bergerio liga)

### 3.4. Paplitimas

IgAN yra dažniausias pirminis glomerulonefritas vaikų amžiuje, dažniausiai pasireiškiantis 10–20 m. pacientams, dažniau berniukams. IgAN paplitimas priklauso nuo geografinio regiono ir biopsijos atlikimo taktikos: Azijoje ir Australijoje IgAN sudaro 24–30 proc., Europoje ~18 proc., o Jungtinėse Amerikos Valstijose – 2–10 proc. visų glomerulonefritų<sup>15,16</sup>.

### 3.5. Etiologija ir patogenezė

IgAN kyla dėl nenormaliai galaktozilinto IgA1 (Gd-IgA1), kuris sekretuojamas gleivinės imuninių ląstelių po sąlyčio su išoriniais antigenais (maisto, aplinkos ar infekcijos). Gd-IgA1 patekus į sisteminę kraujotaką organizme susidaro autoantikūnai, kurie suformuoja nefritogeninius imuninius kompleksus ir dėl sutrikusio glomerulų imuninio atsako įvyksta jų depoicija glomeruluose. Šių kompleksų depoicija glomeruluose aktyvuoja mezangiumą ir didina glomerulų bazinės membranos pralaidumą, sukelia vietinį uždegimą. Aktyvuotas uždegiminis procesas glomerule taip pat nulemia komplemento sistemos aktyvaciją, kuri dar labiau pažeidžia glomerulus, ilgainiui formuojasi glomerulosklerozė ir tubulointerstinė fibrozė. Šiuo metu manoma, kad IgAN yra polietiologinė liga, kurios išsivystymui svarbus kelių veiksnių sinergistinis poveikis: genetinis imlumas, imuninės sistemos sutrikimai ir sąlytis su aplinkos antigenais<sup>10,15</sup>.

### 3.6. Klinika

IgAN klinikinė išraiška yra labai įvairi: nuo besimptomės mikrohematurijos iki greitai progresuojančio glomerulonefrito. Dažniausiai IgA nefropatija pasireiškia atsitiktinai nustatyta

izoliuota mikrohematurija (su ar be minimalios proteinurijos) arba lėtai progresuojančiu nefritiniu sindromu (lėtu inkstų funkcijos blogėjimu, persistuojančia proteinurija, AKS padidėjimu). Klasikinė ligos išraiška – makrohematurija, atsirandanti praėjus 1–2 dienoms po persirgtos ūminės kvėpavimo takų infekcijos (sinfaringitinė makrohematurija), pasireiškia 10–15 proc. pacientų. Rečiau IgAN gali pasireikšti ūminiu nefritiniu sindromu, nefroziniu sindromu ar greitai progresuojančiu glomerulonefritu<sup>17</sup>.

### 3.7. Diagnostika ir patomorfologija

Nors IgAN nefropatija gali būti įtariama iš klinikinės išraiškos ir atmetus kitas galimas priežastis (žr. „Diferencinė diagnostika“), IgAN diagnozuojama tik histologiškai: atlikus inkstų biopsiją nustatoma IgA (dažnai kartu su C3) depozicija glomerulų mezangiume. Šviesos mikroskopijoje dažniausiai matomas mezangiumo išsiplėtimas, tačiau taip pat gali būti endokapiliarinė proliferacija ar pusbūnelių formavimasis. Esant lėtiniam pažeidimui nustatoma intersticinė fibrozė / kanalėlių atrofija ir glomerulų sklerozė<sup>10</sup>.

IgAN histologiniai pokyčiai klasifikuojami pagal atnaujintą Oksfordo (MEST-C) klasifikaciją<sup>18</sup>:

- M – mezangiumo ląstelingumas (M0: <50%, M1: >50 proc. glomerulų su mezangiumo ląstelių kiekiu padidėjimu),
- E – endokapiliarinė proliferacija (E0: nėra, E1: yra),
- S – segmentinė glomerulosklerozė (S0: nėra, S1: yra),
- T – kanalėlių atrofija / intersticinė fibrozė (T0: ≤25 proc., T1: 26–50 proc., T2: >50 proc.),
- C – ląsteliniai / fibroląsteliniai pusbūneliai (C0: nėra; C1: bent 1 glomerule; C2: >25 proc. glomerulų).
- 

### 3.8. Diferencinė diagnostika

IgAN diferencinė diagnostika priklauso nuo klinikinės išraiškos sindromo (6 lentelė), tačiau IgAN patikimai patvirtinama arba paneigiama tik atlikus inkstų biopsiją, kai paneigiamos kitos galimos pakitimų priežastys.

**6 lentelė. IgAN diferencinė diagnostika**

Klinikinis sindromas	Ligos, su kuriomis tapatinama	Diferencinės diagnostikos aspektai
<b>Izoliuota mikrohematurija</b>	Hiperkalciurija, akmenligė	Inkstų ultragarsinis tyrimas Kalcio ekskrecijos tyrimai
	Inkstų kolagenopatijos (Alporto sindromas, plonų bazinių membranų liga)	Ekstrarenalinė išraiška (klausos, akių pakitimai) Šeiminė anamnezė

		Inkstų biopsija ir elektroninė mikroskopija Genetiniai tyrimai
<b>Makroskopinė hematurija po persirgtos ūminės infekcijos</b>	Poinfekcinis glomerulonefritas	1–3 savaitės po (dažniausiai) streptokokinės infekcijos Sumažėjusi C3 koncentracija kraujyje Inkstų biopsijoje dominuojanti C3 depoziacija
<b>Hematurija su proteinurija Ūminis nefritinis sindromas</b>	Poinfekcinis glomerulonefritas	Žr. prieš tai
	C3 glomerulopatija	Sumažėjusi C3 koncentracija kraujyje Inkstų biopsijoje dominuojanti C3 depoziacija
	ANCA-glomerulonefritai	Greitai progresuojanti eiga Ekstrarenaliniai vaskulito požymiai Teigiama p- arba c-ANCA Inkstų biopsijoje nėra imunoreaktantų depoziacijos
	Vilkligės nefritas	Ekstrarenaliniai vilkligės požymiai Sumažėjusi C3 ir C4 koncentracija kraujyje Teigiami ANA ir anti-ds-DNR Inkstų biopsijoje daugybinių imunoreaktantų depoziacija (IgG, IgM, IgA, C3, C1q)
<b>Nefrozinis sindromas</b>	Minimalių pakitimų liga	Inkstų biopsijoje – minimalūs pokyčiai
	Židininė-segmentinė glomerulosklerozė	Inkstų biopsijoje – židininė-segmentinė glomerulosklerozės požymiai
	Membraninė nefropatija	Inkstų biopsijoje – membraninė nefropatijos požymiai Gali būti teigiami PLA2R Ag inkstų biopsijoje ir (arba) anti-PLA2R antikūnai kraujyje

### 3.9. Gydymas

IgA nefropatijos gydymas išlieka neaiškus dėl įrodymų stokos. Gydomo taktikos pasirinkimas priklauso nuo klinikinės išraiškos ir blogos prognozės rizikos veiksnių. Vaikams su minimaliais pakitimais glomeruluose ir lengva klinikine išraiška galima spontaniškas remisija<sup>19</sup>.

Blogos prognozės rizikos veiksniai:<sup>17, 20</sup>

- padidėjęs AKS,
- proteinurija (>1 g/parą),
- GFG <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> atliekant biopsiją,
- MEST-C balai (žr. toliau).

Suaugusiųjų populiacijoje bet kuris iš MEST-C balų buvo susijęs su blogesnėmis inkstų išėitimis<sup>21</sup>. M1 inkstų biopsijoje buvo vienintelis histologinis veiksnys, susijęs su inkstų funkcijos blogėjimo rizika vaikų populiacijoje<sup>22</sup>. Taip pat yra duomenų, kad C4d depoziacija inkstuose gali būti susijusi su blogesnėmis išėitimis<sup>20</sup>. Gydomo taktikų pasirinkimas priklausomai nuo klinikinės išraiškos apibendrinamas 7 lentelėje.

**7 lentelė. Gydomo taktikos pasirinkimas:**<sup>10, 14, 16, 17</sup>

<b>Nėra proteinurijos IR normalus GFG</b>	
Izoliuota mikrohematurija	Specifinis gydymas netaikomas
Pasikartojanti makrohematurija	Stebėseną (žr. toliau)
<b>Proteinurija &lt;3 g/parą IR GFG ≥90 ml/min./1.73 m<sup>2</sup></b>	
RAS antagonistai 4–6 mėn.; jeigu proteinurija išlieka >1 g/parą ar mažėja GFG – prednizolonas PO (žr. toliau)	
<i>ARBA</i>	
prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniui mažinimas	
<i>Gydymo taktika pasirenkama atsižvelgiant į proteinurijos lygį ir aktyvumo požymius biopsijoje (vertinami M, E, C balai)</i>	
<b>Proteinurija &lt;3 g/parą IR GFG &lt;90 ml/min./1.73 m<sup>2</sup></b>	
Prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniui mažinimas	
<i>ARBA</i>	
metilprednizolono (MP) pulsterapija (MP IV 600 mg/m <sup>2</sup> 3 dienas iš eilės)	
+	
prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniui mažinimas	
<i>Gydymo taktika pasirenkama atsižvelgiant į proteinurijos lygį ir aktyvumo požymius biopsijoje (vertinami M, E, C balai)</i>	
<b>Proteinurija ≥3 g/parą</b>	
MP pulsterapija (MP IV 600 mg/m <sup>2</sup> 3 dienas iš eilės) 1, 3, 5 mėn.	
+	



Geriamasis prednizolonas 0.5 mg/kg mažiausiai 6 mėn., toliau palaipsniš mažinimas
<b>Greitai progresuojantis / puse mėnulinis glomerulonefritas (&gt;50 proc. puse mėnulių)</b>
Ciklofosfamido (CYC) pulsterapija (CYC IV 500 mg/1,73 m <sup>2</sup> kas 4 savaites; 3–6 dozės)
IR
MP pulsterapija (MP IV 600 mg/m <sup>2</sup> 3 dienas iš eilės),
IR
prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniš mažinimas

### 3.10. Prognozė

10 proc. vaikų su IgAN per 20 metų nustatoma galutinės stadijos inkstų liga, o atlikus inkstų transplantaciją yra 50 proc. ligos atsinaujinimo rizika. Su blogesnėmis išėjimais susijusi sutrikusi inkstų funkcija atliekant biopsiją, proteinurija, taip pat >25 proc. kanalėlių atrofija / intersticinė sklerozė<sup>10</sup>.

### 3.11. Stebėseną

Pacientai stebimi priklausomai nuo ligos išraiškos (vyraujančio sindromo), ūmumo ir atsako į gydymą (8 lentelė).

**8 lentelė. Ilgalaikė pacientų, kuriems būdinga IgAN, stebėseną**

Klinikinė išraiška	Dažnis	Tyrimai
Mikroskopinė hematurija Pasikartojanti makrohematurija	Kas 6 mėn.	BŠT Kreatinino koncentracija kraujyje AKS
Hematurija su proteinurija	Kas 3–6 mėn.	BŠT Baltymas paros šlapime Kreatinino koncentracija kraujyje AKS
Sutrikusi inkstų funkcija Nefrozinis sindromas	Kas 1–2 mėn. esant ūminei fazei Toliau kas 3–6 mėn. priklausomai nuo eigos	BŠT Baltymas paros šlapime Kreatinino koncentracija kraujyje AKS

Visuotinai priimtų IgAN remisijos ar pasveikimo kriterijų nėra.

## 4. SCHÖNLEINO-HENOCHO PURPUROS NEFRITAS

### 4.1. Apibrėžimas

Schönleino-Henocho purpuros nefritas (HSPN) yra antrinis glomerulonefritas, sukeltas sisteminio IgA vaskulito ir IgA depozicijos inkstuose<sup>10</sup>.

### 4.2. TLK-10-AM kodavimas

D69.0 (alerginė purpura);

N08.2.

### 4.3. ORPHA kodavimas

ORPHA:761 (Schönleino-Henocho purpura)

### 4.4. Paplitimas

Schönleino-Henocho purpura (IgA vaskulitas) yra dažniausias vaikų vaskulitas Vakarų šalyse (30/100 000 vaikų per metus). IgA vaskulitui būdingas sezoniškumas – daugiausia atvejų būna rudenį ir žiemą. IgAV dažniausiai pasireiškia 3–10 metų vaikams. Inkstų pažeidimas pasireiškia 20–80 proc. vaikų<sup>10</sup>.

### 4.5. Etiologija ir patogenezė

Manoma, kad IgAV prasideda dėl nenormalaus organizmo imuninės sistemos atsako į aplinkos antigenus (bakterijų ar virusų antigenus), dėl kurio panašiai, kaip ir esant IgAN, susidaro nenormaliai galaktozilinti IgA1, kurie atsideda glomerulų mezangiume ir sukelia vietinį uždegimą. Manoma, kad, kaip ir IgAN atveju, HSPN yra polietiologinė liga, kurios išsivystymui svarbus kelių veiksnių sinergistinis poveikis: genetinis imlumas, imuninės sistemos sutrikimai ir sąlytis su aplinkos antigenais<sup>10</sup>.

## 4.6. Klinika

IgAV pasireiškia vaskulitinio tipo multisisteminiu pažeidimu. Pažeidžiama visų pacientų oda – atsiranda palpuojamoji purpura, dažniausiai kojų srityse. Taip pat gali būti pažeidžiami sąnariai (artritas, artralgijos, edemos), virškinimo traktas (pilvo skausmai, tuštinimasis su kraujo priemaiša) ir inkstai. Inkstų pažeidimo požymiai pasireiškia AKS padidėjimu, šlapime būna hematurija ir (arba) proteinurija, gali vystytis ūminis inkstų pažeidimas<sup>10, 23</sup>.

## 4.7. Diagnostika

HSPN diagnozuojamas pacientams, kurie atitinka HSP diagnostikos kriterijus (žr. toliau) ir turi inkstų pažeidimo požymius (proteinurija  $>0,3$  g/parą ir (arba) hematurija ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) arterinė hipertenzija)<sup>10, 23</sup>.

### **EULAR/PRINTO/PRES diagnostiniai IgAV kriterijai<sup>24</sup>:**

Palpuojamoji purpura (privalomas kriterijus), dažniausiai apatinėse galūnėse ir bent vienas iš šių požymių:

- pilvo skausmas,
- histopatologinis leukocitoklasitinis vaskulito su IgA depozitais arba proliferacinio glomerulonefrito su IgA depozitais vaizdas,
- artritas arba artralgija,
- inkstų pažeidimas.

### **HSPN klasifikacija pagal proteinuriją<sup>23</sup>:**

- Lengva proteinurija: baltymo / kreatinino santykis šlapime (BKS) 50-100 mg/mmol ( $<1$  g/parą); persistuojanti – ilgiau nei 6 mėn.
- Vidutinio sunkumo proteinurija: BKS 100–250 mg/mmol (1–3 g/parą); persistuojanti – ilgiau nei 3 mėn.
- Sunki proteinurija: BKS  $>250$  mg/mmol ( $>3$  g/parą); persistuojanti – ilgiau nei 4 sav.

### **HSPN klasifikacija pagal sunkumą<sup>23</sup>:**

- Lengva forma: GFG  $>80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ir lengva ar vidutinio sunkumo proteinurija.
- Vidutinio sunkumo forma:  $<50$  proc. pusbėnulių biopsijoje ir GFG  $<80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> arba persistuojanti sunki proteinurija.
- Sunki forma:  $>50$  proc. pusbėnulių biopsijoje ir GFG  $<80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> arba persistuojanti sunki proteinurija.

## 4.8. Patomorfologija<sup>10, 23</sup>

Indikacijos inkstų biopsijai:

- Proteinurija BKS >250 mg/mmol (>3 g/parą).
- GFG <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- 1 mėn. pasireiškia proteinurija BKS 100–250 mg/mmol (1–3 g/parą).

Inkstų biopsijoje būna IgA depozicija ir ūminio glomerulonefrito požymių, dažnai nustatomi pusbūneliai.

#### **Histologiniai HSPN pakitimai klasifikuojami pagal ISKDC klasifikaciją<sup>25</sup>:**

- I laipsnis: minimalūs pakitimai
- II laipsnis: mezangiumo proliferacija
- III laipsnis: mezangiumo proliferacija ar sklerozė su <50 proc. pusbūnelių ((a) židininė arba (b) difuzinė)
- IV laipsnis: mezangiumo proliferacija ar sklerozė su 50–75 proc. pusbūnelių ((a) židininė arba (b) difuzinė)
- V laipsnis: mezangiumo proliferacija ar sklerozė su >75 proc. pusbūnelių ((a) židininė arba (b) difuzinė)
- VI laipsnis: membranoproliferaciniai pokyčiai
- 

#### **4.9. Diferencinė diagnostika**

HSPN diferencijuojamas su kitais vaskulitais ir trombotinėmis mikroangiopatijomis (9 lentelė).

#### **9 lentelė. HSPN diferencinė diagnostika**

<b>Diferencijuojama liga</b>	<b>Diferencinės diagnostikos principai</b>
Vilkligės nefritas	Klinikiniai vilkligės požymiai Sumažėjusi C3 ir C4 koncentracija kraujyje Teigiami ANA ir anti-ds-DNR Inkstų biopsijoje daugybinių imunoreaktantų depozicija (IgG, IgM, IgA, C3, C1q)
ANCA vaskulitai su glomerulonefritu	Greitai progresuojanti eiga Ekstrarenaliniai vaskulito požymiai Teigiama p-/c-ANCA Inkstų biopsijoje nėra imunoreaktantų depozicijos
Trombotinės mikroangiopatijos (trombotinė trombocitopeninė purpura, hemolizinis ureminis sindromas)	Mikroangiopatinė hemolizinė anemija Trombocitopenija

## 4.10. Gydymas

Gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo proteinurijos ir HSPN sunkumo (žr. prieš tai) ir yra apibendrinamas 10 lentelėje<sup>23</sup>.

Pacientams, kuriems taikant imunosupresinį gydymą išlieka proteinurija >1 g/parą, papildomai skiriamas gydymas RAS antagonistais.

**10 lentelė. HSPN gydymo taktikos pasirinkimas**

<b>Izoliuota mikrohematurija, nėra proteinurijos, normali inkstų funkcija</b>	
Stebėseną	
<b>Lengva arba vidutinė nepersistuojanti proteinurija, normali inkstų funkcija</b>	
Stebėseną	
RAS antagonistai, jeigu proteinurija >0,5 g/parą	
<b>Sunki persistuojanti ARBA persistuojanti proteinurija ARBA GFG &lt;90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	
Atliekama inkstų biopsija	
<u>Lengvas HSPN</u>	
Prednizolonas PO 2 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg kas antrą dieną 4 mėn., toliau palaipsniui mažinimas	
<u>Vidutinio sunkumo HSPN</u>	
Metilprednizolono (MP) pulsterapija (MP IV 600 mg/m <sup>2</sup> 3 dienas iš eilės)	
+	
Prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniui mažinimas	
<u>Sunkus HSPN</u>	
Ciklofosfamido (CYC) pulsterapija (CYC IV 500 mg/1,73 m <sup>2</sup> kas 4 savaites; 3–6 dozės)	
+	
MP pulsterapija (MP IV 600 mg/m <sup>2</sup> 3 dienas iš eilės)	
+	
prednizolonas PO 1 mg/kg 1 mėn., toliau 1 mg/kg kas antrą dieną 2 mėn., toliau 0,5 mg/kg mažiausiai iki 6 mėn., toliau palaipsniui mažinimas.	
Toliau skiriamas palaikomasis gydymas azatioprinu PO 2 mg/kg arba mofetilio mikofenolatu PO 600 mg/m <sup>2</sup> 2 kartus per dieną	
±	
Prednizolonas PO	
Dėl gydymo (aktyvaus ir palaikomojo) trukmės sprendžia gydantis gydytojas.	

## 4.11. Prognozė

Vaikai, kuriems pasireiškia persistuojantis uždegimas inkstų glomeruluose ir psmėnulinis glomerulonefritas, turi didesnę blogų išeičių riziką (20 proc. pasireiškia galutinės stadijos lėtinė inkstų liga)<sup>10</sup>.

## 4.12. Stebėseną

Pacientų, sergančių HSPN, stebėseną priklauso nuo klinikinės ligos išraiškos (11 lentelė). Atkreiptinas dėmesys, kad stebėjimas reikalingas ir pacientams, kurie HSP pradžioje neturėjo inkstų pažeidimo požymių.

**11 lentelė. Pacientų, sergančių HSPN, stebėseną**

Klinikinė išraiška	Dažnis	Tyrimai
Normalus AKS Nėra pakitimų šlapime	Kas 1 sav. 1 mėn., toliau kas 2 sav. 2 mėn., toliau kas 1 mėn. 3 mėn., toliau kas 6–12 mėn.	BŠT AKS
Izoliuota mikrohematurija ligos pradžioje	Kas 1 sav. 1 mėn., toliau kas 2 sav. 2 mėn., toliau kas 1 mėn. 3 mėn., toliau kas 6–12 mėn.	BŠT AKS
	Kas 6–12 mėn.	Kreatinino koncentracija kraujyje
Lengvas HSPN	Kas 2–3 mėn. ūminės fazės metu Toliau kas 6–12 mėn. priklausomai nuo eigos	BŠT AKS
	Kas 6–12 mėn.	Baltymas paros šlapime Kreatinino koncentracija kraujyje
Vidutinis / sunkus HSPN	Kas 1–2 mėn. ūminės fazės metu Toliau kas 3–6 mėn. priklausomai nuo eigos	BŠT Baltymas paros šlapime Kreatinino koncentracija kraujyje

## 5. VILKLIĖS NEFRITAS

### 5.1. Apibrėžimas ir apibūdinimas

Vaikų vilkligės nefritas (VN) – antrinis vaikų sisteminės raudonosios vilkligės (vSRV) sukeltas imunokoleksinis glomerulonefritas.

Vaikų sisteminė raudonoji vilkligė yra lėtinė autoimuninė uždegiminė liga, pažeidžianti įvairius organus: odą, sąnarius, plaučius, širdį, nervų sistemą ir inkstus<sup>26</sup>. Vaikų SRV yra reta liga, galinti pasireikšti bet kuriame vaikų amžiaus periode – nuo gimimo iki paauglystės. Inkstų pažeidimas dažnai būna sunkesnis ir pasireiškia anksčiau nei suaugusiesiems<sup>27–29</sup>.

Vaikų VN pasireiškia 50–60 proc. sisteminė raudonąja vilklige sergančių vaikų ir yra viena dažniausių vaikų mirties priežasčių<sup>30, 31</sup>. Ankstyva vaikų vilkligės nefrito diagnostika ir tinkamas gydymas gali padėti išvengti gyvybei grėsmingų komplikacijų ir pagerinti gyvenimo kokybę.

## **5.2. TLK-10-AM kodavimas**

M32.1 – sisteminė raudonoji vilkligė, pasireiškianti kartu su organų arba sistemų pažeidimu: Sisteminė raudonoji vilkligė ir inkstų pažeidimas (N08.5, N16.4).

## **5.3. ORPHA kodavimas**

ORPHA: 93552 (Vaikų sisteminė raudonoji vilkligė)

## **5.4. Paplitimas**

Susirgimų SRV vaikų amžiuje dažnis priklauso nuo etniškumo, amžiaus grupių, skirtingų studijose tirtų vaikų amžiaus. Jaunatvinė SRV yra reta liga, kurios dažnis svyruoja nuo 0,3 iki 0,9/100 000 vaikų per metus arba 3,3–8,8/100 000 vaikų nuo 10 iki 13 metų<sup>32</sup>. Naujagimių SRV pasitaiko retai, vienodai serga abiejų lyčių naujagimiai. Mergaitės SRV serga dažniau, galbūt dėl hormonų pokyčių paauglystėje<sup>33</sup>.

Vaikų VN pasireiškia 50–75 proc. sisteminė raudonąja vilklige sergančių vaikų ir yra vienas dažniausių vaikų, sergančių SRV, mirties priežasčių<sup>30, 31, 34</sup>. Daugiau kaip 90 proc. vaikų VN išsivysto po dviejų metų nuo ligos pradžios<sup>26</sup>. Vaikų VN paprastai prasideda anksčiau, ligos eiga gana agresyvi ir dažnai progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo ir (arba) inkstų pažeidimo išeičių stadijos<sup>35</sup>.

## 5.5. Etiologija ir patogenezė

SRV yra automininė liga, kurios išsivystymą gali lemti genetinės priežastys, aplinkos veiksniai, vaistai, infekcijos. Naudojantis trimis Europos ir dviem Kinijos genomo asociacijų tyrimais (angl. *Genome-wide Association Studies*, GWAS) ištirtas genetinės rizikos balų (angl. *Genetic Risk Scores*, GRS) efektyvumas prognozuojant polinkį sirgti sisteminė raudonąja vilklige ir jos eigos sunkumą, kai inkstų liga pasirinkta kaip ligos sunkumo rodiklis. Genomo asociacijos tyrimai buvo sėkmingai naudojami tiriant genetinę ligos pagrindą, ir tai praplėtė žinias apie sisteminės raudonosios vilkligės genetinę etiologiją. Nuo genetinės kilmės priklauso sisteminės raudonosios vilkligės, pasireiškiančios kartu su inkstų pažeidimu, dažnis ir paplitimas<sup>36</sup>.

Autoimuninių reakcijų išsivystymas yra svarbiausia SRV patogenezės dalis. SRV būdingas imuninės tolerancijos sutrikimas, perteklinis autoantikūnų (B ir T limfocitų) susidarymas. Šie autoantikūnai veikia prieš įvairių organų, įskaitant inkstus, ląstelių branduolius (DNR, RNR). Susidarę imuniniai kompleksai atsideda audiniuose taikiniuose (plaučiuose, odoje, sąnariuose, inkstuose ir kt.) ir juos pažeidžia. Inkstuose cirkuliuojantys imunokompleksai gali nusėsti glomeruluose, intersticiume, kraujagyslių sienelėse. Dažniausiai pažeidžiami glomerulai dėl inkstų filtracinio aparato uždegimo, kurį sukelia mezangiume, subendoteliniame arba subepiteliniame sluoksniuose atsidedę imuniniai kompleksai arba depozitai<sup>37–40</sup>.

## 5.6. Diferencinė diagnostika

VN reikia skirti nuo kitų vaskulitų su inkstų pažeidimu (žr. HSPN „Diferencinė diagnostika“).

## 5.7. Klinika

SRV yra kompleksinė liga, galinti pažeisti daugelį organų sistemų, todėl klinikinis pasireiškimas gali būti labai įvairus ir nespecifinis. Daugumai vaikų ir paauglių būdingas nuolatinis karščiavimas, mažas svoris, nuovargis, artralgija, besitęsianti kelias savaites ar mėnesius (12 lentelė). Tipinis sunkus organų pažeidimas išsivysto per pirmuosius 2–3 metus nuo SRV pradžios<sup>41–46</sup>. Kita vertus, kai kuriems vaikams gali išsivystyti gyvybei grėsmingos komplikacijos,



pasireiškiančios makrofagų aktyvacijos sindromu, sunkia inkstų liga, sunkiu neuropsichiatrinio pažeidimu arba ūmia trombembolija.

**12 lentelė. Vaikų SRV pasireiškimo klinikiniai simptomai ir požymiai<sup>41–46</sup>**

SRV pasireiškimas	Pasireiškimo dažnis	Pagrindiniai klinikiniai požymiai
Hematologiniai pokyčiai	55–77 proc.	Anemija, limfopenija, leukopenija, ir (arba) trombocitopenija
Oda	70 proc.	Peteliškės formos bėrimas, fotosensibilizacija, burnos arba nosies opos, eritema
Raumenų ir skeleto sistema	61–64 proc.	Artritas, artralgija, ir (arba) serozitas
Sisteminis	26–58 proc.	Karščiavimas
Inkstai	27–59 proc.	Proteinurija, hematurija, ir (arba) eritrocitiniai, leukocitiniai, grūdėtieji cilindrai rodo glomerulonefritą, nefrozinis sindromas; ir (arba) inkstų biopsija patvirtintas VN
Kiti organai	Varijuoja	Plaučių trombembolija, širdies, virškinimo trakto pažeidimas, neuropsichiatrinės problemos

Vaikų SRV inkstų pažeidimo simptomatika įvairi – nuo besimptomės proteinurijos iki greitai progresuojančio glomerulonefrito<sup>47</sup>. Kliniškai ligos pradžioje dažnai nebūna jokių simptomų, progresuojant inkstų pažeidimui liga pasireiškia bendru silpnumu, antrine arterine hipertenzija, edemomis. Pagrindinis VN požymis vaikams – proteinurija, kuri varijuoja nuo minimalios iki 1 g ar net iki nefrozinio lygio >3 g. Ligos aktyvumą, uždegimą glomeruluose parodo atsiradusi mikrohematurija, eritrocitiniai, grūdėtieji, leukocitiniai cilindrai. Esant greitai progresuojančiam glomerulonefritui sparčiai blogėja inkstų funkcija (dienomis, savaitėmis), o esant inkstų sklerozei, būdinga palaiptai progresuojanti lėtinė inkstų liga. Inkstų klinikinis pažeidimas siejamas su patomorfologiniais pokyčiais inkstų biopsijoje. Inkstų pažeidimą pacientui, sergančiam SRV, gali lemti ne tik glomerulonefritas, bet ir intersticinis nefritas, tubulinės inkstų ligos, trombotinės mikroangiopatijos, vaskulitas, aterosklerozė ar lupus vaskulopatija<sup>48</sup>.

## 5.8. Diagnostika

Remiantis reumatologų draugijos SRV klinikiniais diagnostikos kriterijais, SRV gali pasireikšti specifiniu odos bėrimu, eriteminiu išberimu, fotosensibilizacija, burnos ir nosiaryklės

išopėjimu, inkstų, nervų, širdies pažeidimu, hematologiniais, imunologiniais pokyčiais (13 lentelė)<sup>49, 50</sup>.

**13 lentelė. Amerikos reumatologų koledžo SRV klasifikacijos kriterijai<sup>50</sup>**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Skruostų bėrimas</li> <li>2. Diskoidinis bėrimas</li> <li>3. Fotosensibilizacija</li> <li>4. Burnos aftos</li> <li>5. Serozitas (perikarditas arba pleuritas)</li> <li>6. Artritas</li> <li>7. Inkstų pažeidimas (nefritas arba glomerulopatija)</li> <li>8. Neurologinis pažeidimas (traukuliai arba psichozė)</li> <li>9. Hematologinis pažeidimas (autoimuninė citopenija)</li> <li>10. Imunologinis pažeidimas (anti-DNR, anti-RNP, aPL antikūnai)</li> <li>11. Antinukleariniai antikūnai</li> </ol>
aPL – antifosfolipidiniai, RNP – ribonukloproteinai, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

Vaikams SRV klinikinis pasireiškimas gali būti nespecifinis, todėl būtina atkreipti dėmesį į irzlumą, karščiavimą, sąnarių skausmus, bėrimus. SRV įtariama, įvertinus skundus, anamnezę, objektyvius klinikinio ir (arba) instrumentinio ir (arba) laboratorinio pirminio paciento ištyrimo rezultatus pagal požymius, pateiktus 14 lentelėje.

**14 lentelė. Klinikiniai, imunologiniai ir inkstų pažeidimo VN diagnostikos kriterijai<sup>51</sup>**

KLINIKINIAI	IMUNOLOGINIAI	INKSTŲ PAŽEIDIMO
Ūminė odos vilkligė; 2. Lėtinė odos vilkligė; 3. Burnos ir nosies gleivinės išopėjimai; 4. Nerandėjanti alopecija; 5. Artritas; 6. Serozitas; 7. <b>Inkstų pažeidimo požymiai:</b> <b>(proteinurija šlapime (500 mg/24 val.) ar hematurija);</b> 8. Neurologiniai simptomai; 9. Hemolizinė anemija; 10. Leukopenija (<4 000/mm <sup>3</sup> ) ar limfopenija (<1 000/mm <sup>3</sup> ); 11. Trombocitopenija (<100 000/mm <sup>3</sup> );	Antikūnai prieš branduolio antigeną (ANA); 2. Anti-DNR; 3. Anti-Sm; 4. Antifosfolipidiniai antikūnai: - nustatytas Lupus antikoaguliantas; - nustatytos vidutiniškos ar aukštos antikūnų prieš kardiolipiną (AKA) IgA, IgM, IgG klasės reikšmės; - nustatyti antikūnai prieš β2-glikoproteiną I IgA, IgM, IgG klasės. 5. Mažos komplemento koncentracijos (C3, C4, CH50); 6. Tiesioginė Kumbso reakcija.	Inkstų pažeidimas laboratoriniuose tyrimuose pasireiškia proteinurija, cilindrija, hematurija, piurija, serumo kreatinino kiekio padidėjimu; glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimu;

Kriterijai yra kaupiami, nebūtinai turi būti esamuju laiku. Reikalavimai diagnozei nustatyti:  $\geq 4$  kriterijai (mažiausiai 1 klinikinis ir 1 imunologinis kriterijus) ar biopsija patvirtintas VN su nustatytu teigiamu ANA ar anti-DNR tyrimu.

Pacientams, sergantiems SRV, inkstų pažeidimą galima įtarti, jei randama pataloginis šlapimo tyrimas ir (arba) padidėjusi serumo kreatinino koncentracija ir diagnozė patvirtinama inkstų biopsija. Pacientai turėtų būti reguliariai tikrinami (ieškoma hematurijos, proteinurijos, padidėjusios serumo kreatinino koncentracijos ir skaičiuojamas glomerulų filtracijos greitis). Padidėjęs anti-DNR kiekis ir maža komplemento (C3 ir C4) koncentracija dažnai rodo aktyvią SRV ir galimai VN. Reikia žinoti, kad ANA nustatymas nėra specifinis ir pakankamas SRV diagnozei patvirtinti<sup>52-54</sup>.

Inkstų biopsija turėtų būti atliekama ne tik dėl VN diagnozės patvirtinimo, bet ir dėl inkstų pažeidimo klasės nustatymo. Jei nėra kontraindikacijų, inkstų biopsija turi būti atliekama visiems sergantiems SRV, kurių klinikiniai ar laboratoriniai požymiai rodo inkstų pažeidimą (pvz., didelė proteinurija, aktyvios šlapimo nuosėdos, padidėjęs kreatinino kiekis serume ir (arba) sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis), siekiant teisingai diagnozuoti ir nustatyti histologinį LN potipį. Skirtingi potipiai turi skirtingą prognozę ir gali būti vertinami skirtingai. Histologinis inkstų pažeidimo tipas lemia gydymo taktikos pasirinkimą.

#### Indikacijos pirmai inkstų biopsijai sergant SRV:<sup>52-54</sup>

- Bet koks inkstų pažeidimo požymis – pokyčiai šlapime: proteinurija  $\geq 0,5\text{g} / 24$  valandas, ypač esant glomerulinės kilmės hematurijai ir (arBA) ląsteliniais cilindrams.
- Inkstų biopsija būtina, nes klinikiniai, serologiniai ar laboratoriniai tyrimai netiksliai prognozuoja histologinius radinius.

#### Pakartotina inkstų biopsija galima šiais atvejais:

- Negavus atsako ar pablogėjus simptomams gydant imunosupresiniais vaistais ar biologine terapija (nepavykus pasiekti proteinurijos lygio sumažėjimo  $\geq 50$  proc., persistuojant proteinurijai metus laiko ir (arba) mažėjant GFG);
- Esant VN recidyvui, siekiant įvertinti pokyčius: histologinės klasės progresavimą, fibrozės procentą; tai leidžia prognozuoti tolesnę ligos eigą ir atskirti ją nuo kitų ligų.

Pagrindinės vaikų VN diagnostikos rekomendacijos pateiktos 15 lentelėje.

**15 lentelė. Vaikų VN diagnostikos rekomendacijos<sup>55</sup>**

Rekomendacija	L	S	Sutarimas (proc.)
1. Izoliuota nedidelė proteinurija* įtariant vSRV. Ekskliuduoti ortostatinę proteinuriją, surenkant pirmą rytinę šlapimo porciją (tik atsikėlus). Mergaitėms svarbu, kad renkant šlapimą nebūtų menstruacijų.	4	D	100
2. Šlapimo baltymo / kreatinino santykis yra indikatorius inkstų biopsijai atlikti, ekskliudavus ortostatinę proteinuriją‡.	3	C	100
3. Proteinurija† ir (arba) sumažėjęs GFG – reikalinga skubi vaikų nefrologo konsultacija ir diskusija dėl indikacijų inkstų biopsijai	4	D	100
4. VN turi būti klasifikuojamas pagal ISN/RPS 2003 klasifikacijos sistemą	3	C	100
5. Patyrusių nefropatologų ekspertizė analizuojant inkstų biopatus turi būti atliekama tik tada, kai to negalima atlikti vietos centre.	4	D	100
6. Tris mėnesius ir daugiau persistuojanti proteinurija, esant I ar II klasės VN, yra netipinė. Diagnozė ir inkstų histologija turi būti vertinama pakartotinai.	3/4	C/D	100
1B, randomizuotas kontroliuojamas tyrimas; 2A, kontroliuojamas tyrimas be randomizacijos; 2B, pusiau eksperimentinis tyrimas; gydymo tyrimas: 1A, metaanalizė randomizuotas kontroliuojamas tyrimas; B, paremtas 2 lygio ar ekstrapoliuotas 1 lygio; C, paremtas 3 lygio ar ekstrapoliuotas 1 ar 2 lygio; D, paremtas 4 lygio ar ekstrapoliuotas 3 ar 4 lygio Sutarimas išreikštas proc. diagnostikos ir stebėsenos ekspertų sutarimu; ekspertų nuomonė. Tyrimai: 1A, metaanalizė; L, įrodymų kygis; S, rekomendacijų stiprumas: A, pagrįstas 1 įrodymų lygiu; 3, aprašomasis tyrimas; 4, ekspertų nuomonė *Saikinga proteinurija: BKS 50–100 mg/mmol. †Proteinurija: $\geq 0,5$ g/24 valandą arba BKS $\geq 50$ mg/mmol šlapime ‡Paremta EULAR SRV suaugusiesiems rekomendacijomis §Sumažėjęs eGFG: $< 80$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , apskaičiuotas pagal modifikuotą Schwartzo formulę.			

## 5.9. Patomorfologija

VN klasifikuojamas remiantis patomorfologiniais požymiais inkstų biopsijoje (16 lentelė). Skiriamos šešios VN klasės. Kuo daugiau imunokompleksų kaupiasi glomeruluose, tuo sunkesnė glomerulonefrito forma ir aktyvesnė ligos eiga. Imunokompleksai, kurie kaupiasi subepiteliniame tarpe, uždegimo nesukelia, o III ir IV klasės VN pasižymi ryškia uždegimine reakcija, imunokompleksai kaupiasi subendoteliniame tarpe. Vilkligės nefrito formas gali įvairuoti ir pereiti iš vienos į kitą.

**16 lentelė. Inkstų pažeidimo morfologinė klasifikacija ir prognozės vertinimas sergant VN<sup>56</sup>**

I klasė	
I klasė	Minimalių pokyčių mezanginis VN

	Normalūs glomerulai šviesos mikroskopijoje, bet pasireiškia imuninių kompleksų depozitai imunofluorescencijos tyrime
<b>II klasė</b>	
II klasė	Mezangioproliferacinis VN
	Šviesos mikroskope matomas padidėjęs mezangiomo ląstelingumas arba mezangiomo matrikso pagausėjimas ir imuninių kompleksų nuosėdos
	Gali būti nedaug izoliuotų subepitelinių ar subendotelinių nuosėdų matomų imunofluorescentiniu ar elektroniniu mikroskopu, bet ne šviesos mikroskopijoje.
<b>III klasė</b>	
III klasė	Židininis proliferacinis nefritas
	Aktyvus ar neaktyvus židininis, segmentinis ar išplitęs endokapiliarinis ar ekstrakapiliarinis glomerulonefritas, apimantis < 50 proc. visų glomerulų, dažniausiai su židiniais subendoteliniais imuniniais depozitais, su ar be mezangiomo pokyčių
III (A) klasė	Aktyvaus uždegimo vaizdas: židininis proliferacinis VN
III (A/C) klasė	Aktyvaus ir lėtinio pažeidimo vaizdas: židininis proliferuojantis ir sklerozuojantis VN
III (C) klasė	Lėtinis neaktyvus pažeidimas su randiniais glomerulų pakitimais: židininis sklerozuojantis VN
<b>IV klasė</b>	
IV klasė	Difuzinis proliferacinis nefritas
	Aktyvus ar neaktyvus židininis, segmentinis ar išplitęs endokapiliarinis ar ekstrakapiliarinis glomerulonefritas, apimantis $\geq 50$ proc. visų glomerulų, dažniausiai su difuziniais subendoteliniais imuniniais depozitais, su ar be mezangiomo pokyčių. Ši klasė yra skirstoma į du poklasius: difuzinį segmentinį (IV-S) VN, kai $\geq 50$ proc. pažeistų glomerulų turi segmentinių pažeidimų ir difuzinį išplitusį (IV-G) VN, kai $\geq 50$ proc. iš pažeistų glomerulų yra išplitę pažeidimai. Segmentinis pažeidimas yra suprantamas, kai jis užima mažiau nei pusę glomerulo kapiliarų tinklo. Šiai klasei taip pat priskiriami atvejai su difuziniais, vadinamais „vielos kilpos“ depozitais ir negausia glomerulų proliferacija ar be jos.
IV-S (A) klasė	Aktyvus pažeidimas: difuzinis segmentinis proliferacinis VN
IV-G (A) klasė	Aktyvus pažeidimas: difuzinis išplitęs proliferacinis VN
IV-S (A/C) klasė	Aktyvus ir lėtinis pažeidimas: difuzinis segmentinis proliferacinis ir sklerozuojantis VN
	Aktyvus ir lėtinis pažeidimas: difuzinis išplitęs proliferacinis ir sklerozuojantis VN
IV-S (C) klasė	Lėtinis neaktyvus pažeidimas su randais: difuzinis segmentinis sklerozinis VN
IV-G (C) klasė	Lėtinis neaktyvus pažeidimas su randais: difuzinis išplitęs sklerozuojantis VN
<b>V klasė</b>	

V klasė	Membraninis VN
	Išplitę arba segmentiniai subepiteliniai imuniniai depozitai arba jų morfologinis atitikmuo šviesos mikroskopijoje arba imunofluorescencijoje, arba elektroninėje mikroskopijoje su ar be mezanginių pakitimų
	V klasės VN gali būti kartu su III arba IV klase, tuo atveju nustatomos abi klasės kartu (V ir III arba V ir IV)
	V klasės VN su pažengusia inkstų skleroze
<b>VI klasė</b>	
VI klasė	Pažengusios inkstų sklerozės VN
	≥90 proc. sklerozuotų glomerulų be liekamojo funkcinio aktyvumo

VN klinikinis pasireiškimas, gydymo taktikos parinkimas ir prognozė priklauso nuo patomorfoliginės VN klasės.

## 5.10. Gydyimas

VN gydymas yra kompleksinis ir susijęs su klinikiniu ligos pasireiškimu bei patomorfoliginiais požymiais inksto biopsijoje. Skiriamas patogenezinis ir simptominis VN gydymas<sup>38, 57–62</sup>.

Priklausomai nuo VN aktyvumo ir patomorfoliginėlių požymių bei VN klasės, rekomenduojamas specifinis vaikų gydymas nurodytas 17 lentelėje<sup>38, 57–62</sup>.

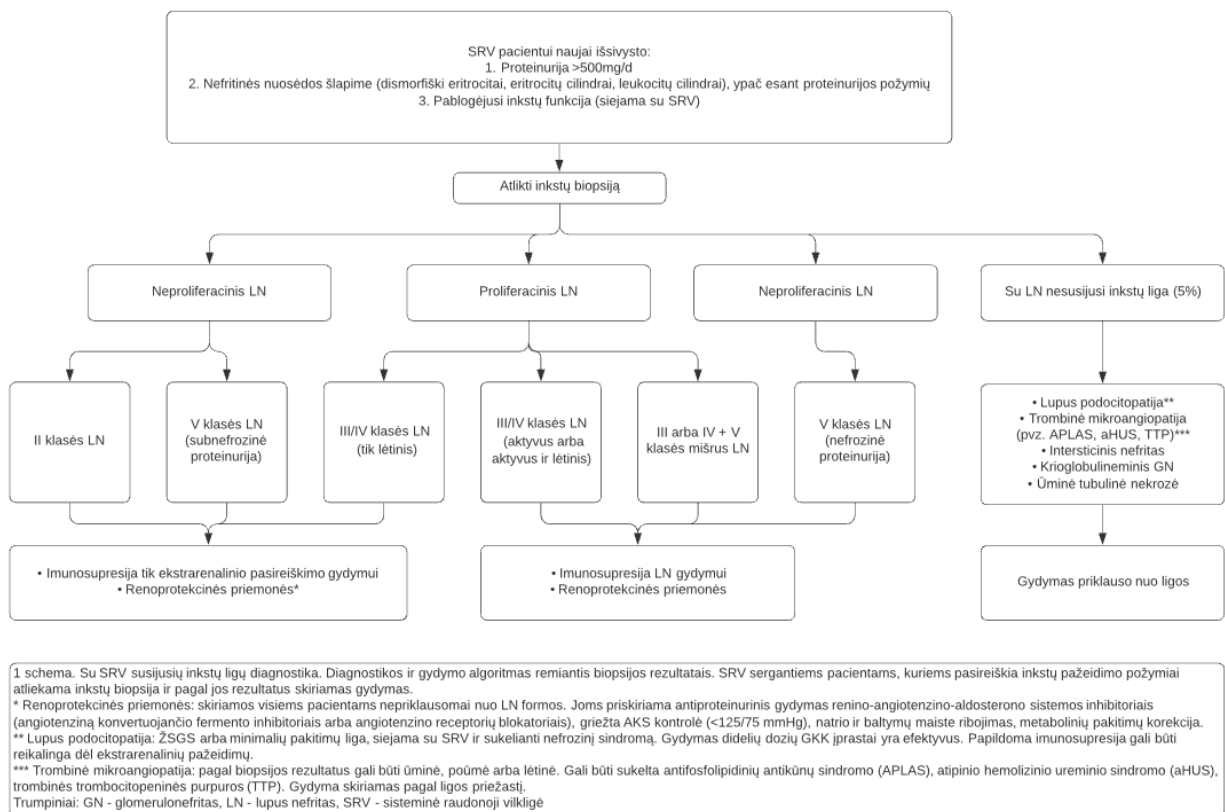
**17 lentelė. Vaikų *lupus* nefrito gydymo protokolų remiantis histopatologine klasifikacija santrauka<sup>64</sup>**

LN I klasė	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednizolonas (&lt;0,5mg/kg/parą – ne daugiau 30 mg/parą)</li> <li>• HCQ įprastai neskiriamas, bet, kaip ir kiti ligą modifikuojantys vaistai, rekomenduojamas pagal SRV klinikinį pasireiškimą</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednizolonas (0,25–0,5 mg/kg/parą – ne daugiau 30 mg/parą), palaipsniui dozę mažinant*</li> <li>• HCQ (arba kiti ligą modifikuojantys vaistai) dažnai reikalinga išliekant proteinurijai, jei nėra remisijos po 3 mėn. mažų dozių prednizolono arba gydant ekstrarenalinius simptomus</li> </ul>
LN III ir IV klasė, asocijuota arba neasocijuota su V klase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indukcinė terapija: MMF arba CYC + GKK</li> <li>• Chemoterapijos režimas (MMF arba CYC) – 3 variantai: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Euro-Lupus: CYC IV 500 mg kas 15 d. 3 mėnesius, suminė dozė 3 000 mg, vėliau palaikomoji terapija AZA</li> <li>○ NIH: CYC IV 500 mg/m<sup>2</sup>, dozę didinant iki 750 mg/m<sup>2</sup>, jei pacientas gydymą toleruoja, kas 30 d. 6 mėnesius – ne daugiau nei 1 g, vėliau – kas 3 mėnesius dar 18 mėnesių.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ SHARE: MMF PO 1200 mg/m<sup>2</sup>/paraą, dozę didinant iki maksimalios 1 800 mg/m<sup>2</sup>/paraą, 6 mėn. – ne daugiau nei 3 000 mg/paraą</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● GKK terapija – 2variantai: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MP IV 30mg/kg 3 dienas iš eilės – maksimali dozė 1 g, tada prednizolonas PO 0,5–1 mg/kg/d. – ne daugiau 40 mg/d., 4 sav. palaipsniui dozę mažinant*</li> <li>○ Didelių dozių prednizolonas PO 1–2 mg/kg/d. – ne daugiau 60mg/d, 4 sav. palaipsniui dozę mažinant*</li> </ul> </li> </ul>
	Palaikomoji terapija:
	A) AZA PO 2–3mg/kg/d., ne daugiau 150 mg/d.
	B) MMF PO 500–3 000mg/d. (teratogeniškas)
LN V klasė	Indukcija:
	A) SHARE: MMF PO + prednizolonas PO 0,5mg/kg/d., palaipsniui dozę mažinant
	B) CYC, KNI (ciklosporinas / takrolimas) arba rituksimabas nesant atsako į gydymą
	Palaikomoji terapija:
	A) SHARE: MMF PO arba AZA PO
Nefroprotekcija	A) AKFI arba ARB dėl hipertenzijos ir proteinurijos
Atkryčiai ir refraktorinė ligos eiga	LN III ir IV klasė, asocijuota arba ne su V klase:
	Lengvas paūmėjimas:
	A) padidinti prednizolono dozę, galima keisti ligą modifikuojantį vaistą (HCQ, AZA, MTX)
	Sunkus paūmėjimas:
	A) MP IV
	B) didelių dozių prednizolonas PO 1–2 mg/kg/d. – ne daugiau 60mg/d., 4 sav. palaipsniui dozę mažinant esant atsakui*
	Refrakterinė ligos eiga:
	A) įsitikinti, kad pacientas laikosi gydymo režimo; jei laikosi prastai, gydymo nekoreguoti
	B) pakeisti medikamentą (MMF, CYC IV arba rituksimabą)
C) tam tikrais atvejais galima skirti KNI (ciklosporiną arba takrolimą)	
* Laipsniškas prednizolono nutraukimas: laipsniškas dozės mažinimas po 10–20 proc. nuo pradinės dozės kas 1–2 sav., kad po 6 mėn. būtų pasiekta 5–10mg/d. dozė.	

Rekomenduojamas diagnostikos ir gydymo algoritmas pateiktas pirmoje schemeje.

### 1 schema. Bendroji VN diagnostikos ir gydymo schema<sup>65</sup>.



## 5.11. Prognozė

Vaikai, kuriems SRV pasireiškia ankstyvame amžiuje (iki 10 metų), dažniausiai serga sunkesne ligos forma, aktyvesne liga, jų pasveikimo prognozės irgi prastesnės<sup>66, 67</sup>.

Penkerių metų vaikų, sergančių VN, inkstų išgyvenamumas yra 77 proc. – 93 proc., o mirtingumas, palyginti su sveikais vaikais, yra 19 kartų didesnis. Tokių vaikų mirštamumas po inkstų transplantacijos per pirmus 5 metus siekia 22 proc. dažniausiai dėl kardiopulmoninių komplikacijų<sup>68</sup>.

Klinikiniai ir histologiniai prognozės veiksniai leidžia nustatyti ligos progresavimo riziką ir adekvatų paciento sekimą (18 lentelė).

### 18 lentelė. Inkstų morfologinio tyrimo vertinimas VN aktyvumo ir chroniškumo atžvilgiu<sup>69</sup>

	Aktyvumas	Chroniškumas
<b>Glomerulų pažeidimas</b>	Proliferacija Nekrozė / <i>karyorrhesis</i> Hialininiai trombai Ląsteliniai pusmėnuliai	Sklerozuoti glomerulai Fibrozuoti pusmėnuliai



	Leukocitinė eksudacija	
<b>Tubulointerstiniai pažeidimai</b>	Mononuklearų infiltracija Intersticinė fibrozė	Tubulinė atrofija

## 6. VAIKŲ, SERGANČIŲ IMUNOKOMPLEKSINIAIS GLOMERULONEFRIT AIS, VAKCINACIJA

Vaikai, sergantys imunokompleksiniais glomerulonefritais, turėtų būti vakcinuojami pagal nacionalinį imunizacijos planą.

Nuo vakcinacijos gyvomis vakcinomis (vėjaraupių, BCG, MMR, rotaviruso) reikėtų susilaikyti pacientams, kurie:

- **Vartoja gliukokortikoidus didelėmis dozėmis:**

- prednizolonas >40mg/dieną arba 2mg/kg/dieną vaikams, kurie sveria <20 kg; ilgiau nei 1 savaitę;
- prednizolonas >20 mg/dieną arba 1mg/kg/dieną vaikams, kurie sveria <20 kg; ilgiau nei 14 dienų.

- **Vartoja kitus imunosupresantus.**

Gyvomis vakcinomis negali būti vakcinuojama anksčiau nei 3 mėn. po didelių dozių GKK vartojimo (perėjus į mažų dozių terapiją) ir anksčiau nei 6 mėn. po kitų imunosupresantų vartojimo.

## 7. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Mascarenhas R, Fogo AB, Steele RW, Baliga R. IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(9):873-876. doi:10.1177/0009922815608279
2. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *CJASN*. 2017;12(9):1529-1533. doi:10.2215/CJN.09180816
3. Ilyas M, Tolaymat A. Changing epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(7):1101-1106. doi:10.1007/s00467-008-0778-1
4. Nast CC. Infection-Related Glomerulonephritis: Changing Demographics and Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2012;19(2):68-75. doi:10.1053/j.ackd.2012.02.014
5. Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The Current State of Poststreptococcal Glomerulonephritis. *JASN*. 2008;19(10):1855-1864. doi:10.1681/ASN.2008010092
6. Barsoum RS. Glomerulonephritis in disadvantaged populations. *CN*. Published online January 12, 2011. doi:10.5414/CNP74S044
7. Kambham N. Postinfectious Glomerulonephritis: *Advances In Anatomic Pathology*. 2012;19(5):338-347. doi:10.1097/PAP.0b013e31826663d9
8. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-Related Glomerulonephritis. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(1):59-72. doi:10.1016/j.pcl.2018.08.005
9. Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International*. 2007;71(11):1094-1104. doi:10.1038/sj.ki.5002169
10. Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front Pediatr*. 2020;8:205. doi:10.3389/fped.2020.00205
11. Grøndahl C, Rittig S, Povlsen JV, Kamperis K. Protracted Clinical Course of Postinfectious Glomerulonephritis in a Previously Healthy Child. *Case Rep Nephrol Dial*. 2016;6(1):70-75. doi:10.1159/000445678
12. Leifer D, Butani L. Implications of Antiphospholipid and Antineutrophilic Cytoplasmic Antibodies in the Context of Postinfectious Glomerulonephritis. *Case Reports in Medicine*. 2017;2017:1-3. doi:10.1155/2017/9896210
13. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney International*. 2013;83(2):293-299. doi:10.1038/ki.2012.384
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 139–27 pmid. *Kidney Int Supplem*. 2012;2:139-274.
15. Monteiro RC. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S1-S8. doi:10.1016/j.nephro.2018.02.004
16. Cambier A, Boyer O, Deschenes G, et al. Steroid therapy in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(3):359-366. doi:10.1007/s00467-018-4189-7
17. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *CJASN*. 2017;12(4):677-686. doi:10.2215/CJN.07420716
18. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*. 2017;91(5):1014-1021. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003
19. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):71-76. doi:10.1007/s00467-012-2294-6
20. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *J Nephrol*. 2017;30(3):339-346. doi:10.1007/s40620-016-0360-z

21. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney International*. 2014;86(4):828-836. doi:10.1038/ki.2014.63
22. Coppo R, Lofaro D, Camilla RR, et al. Risk factors for progression in children and young adults with IgA nephropathy: an analysis of 261 cases from the VALIGA European cohort. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(1):139-150. doi:10.1007/s00467-016-3469-3
23. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(9):1607-1616. doi:10.1093/rheumatology/kez041
24. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
25. Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati V, Heptinstall RH \*1920-\*, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney: Includes Interactive Ebook with Complete Content*. Seventh edition. Wolters Kluwer; 2015.
26. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(2):345-364. doi:10.1016/j.pcl.2012.03.007
27. Lerang K, Gilboe I-M, Gran JT. Differences between rheumatologists and other internists regarding diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2012;51(4):663-669. doi:10.1093/rheumatology/ker318
28. Siedner MJ, Christopher-Stine L, Astor BC, Gelber AC, Fine DM. Screening for proteinuria in patients with lupus: a survey of practice preferences among American rheumatologists. *J Rheumatol*. 2007;34(5):973-977.
29. Walsh M, Jayne D, Moist L, Tonelli M, Pannu N, Manns B. Practice pattern variation in oral glucocorticoid therapy after the induction of response in proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(5):628-633. doi:10.1177/0961203309356292
30. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013;27(3):351-362. doi:10.1016/j.berh.2013.07.007
31. Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *WJN*. 2014;3(2):16. doi:10.5527/wjn.v3.i2.16
32. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):538-546. doi:10.1038/nrrheum.2010.121
33. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):252. doi:10.1186/ar2825
34. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicaid beneficiary population. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2669-2676. doi:10.1002/art.34472
35. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542-1550. doi:10.1177/0961203316644333
36. Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29(5):423-433. doi:10.1097/BOR.0000000000000411
37. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(3):143-153. doi:10.1038/nrrheum.2015.159
38. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(6):329-341. doi:10.1038/nrneph.2015.33
39. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives. *Kidney Dis*. 2015;1(2):91-99. doi:10.1159/000431278

40. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(2):241-250. doi:10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
41. das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FNHF, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 2016;25(4):355-363. doi:10.1177/0961203315606983
42. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics*. 2008;152(4):550-556. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.019
43. Mackie FE, Kainer G, Adib N, et al. The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia – a report from the Australian Paediatric Surveillance Unit. *Lupus*. 2015;24(1):66-73. doi:10.1177/0961203314552118
44. Abdel-Hafez MA, Abdel-Nabi H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. *Lupus*. 2015;24(13):1455-1461. doi:10.1177/0961203315598016
45. Fatemi A, Matinfar M, Saber M, Smiley A. The association between initial manifestations of childhood-onset systemic lupus erythematosus and the survival. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(10):974-980. doi:10.1111/1756-185X.12807
46. Novak GV, Molinari BC, Ferreira JC, et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus*. 2018;27(10):1712-1717. doi:10.1177/0961203318787037
47. Emre S, Bilge I, Sirin A, et al. Lupus Nephritis in Children: Prognostic Significance of Clinicopathological Findings. *Nephron*. 2001;87(2):118-126. doi:10.1159/000045899
48. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res*. 2017;81(3):406-414. doi:10.1038/pr.2016.247
49. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(9):1725-1725. doi:10.1002/art.1780400928
50. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473
51. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines: SLE Treatment Guidelines. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(10):1440-1452. doi:10.1002/acr.22591
52. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1563-1569.
53. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14(11):890-895. doi:10.1191/0961203305lu2238oa
54. Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012;18(6):871-882. doi:10.1038/nm.2752
55. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1965-1973. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211898
56. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, 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. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-1782. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940
57. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614-619. doi:10.1056/NEJM198603063141004

58. Kashgarian M. Clinical significance of renal biopsy in subacute lupus erythematosus. *Transfusion Science*. 1992;13(2):135-144. doi:10.1016/0955-3886(92)90164-C
59. Kettritz R. A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(8):448-450. doi:10.1038/nrneph.2017.69
60. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55(1):1-21. doi:10.1016/j.rbr.2014.09.008
61. Nasr SH, D'Agati VD, Park H-R, et al. Necrotizing and Crescentic Lupus Nephritis with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Seropositivity. *CJASN*. 2008;3(3):682-690. doi:10.2215/CJN.04391007
62. Vachvanichsanong P, McNeil E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus*. 2013;22(6):545-553. doi:10.1177/0961203313485490
63. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Kidney and Transplant Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online December 12, 2012. doi:10.1002/14651858.CD002922.pub3
64. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo S de A, Silva ACS e. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):252-265. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2018-0097
65. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. Published online March 2020:S0272638619311709. doi:10.1053/j.ajkd.2019.10.017
66. Hui-Yuen J, Imundo L, Avitabile C, Kahn P, Eichenfield A, Levy D. Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, treatment and outcome. *Lupus*. 2011;20(9):952-959. doi:10.1177/0961203311403022
67. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus*. 2017;26(9):996-1001. doi:10.1177/0961203317690616
68. Bennett M, Brunner HI. Biomarkers and Updates on Pediatrics Lupus Nephritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013;39(4):833-853. doi:10.1016/j.rdc.2013.05.001
69. Hochberg MC, ed. *Rheumatology*. Sixth edition. Mosby/Elsevier; 2015.