

Современные подходы к индукционной терапии быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с ANCA-васкулитом.

Н.А. Томилина

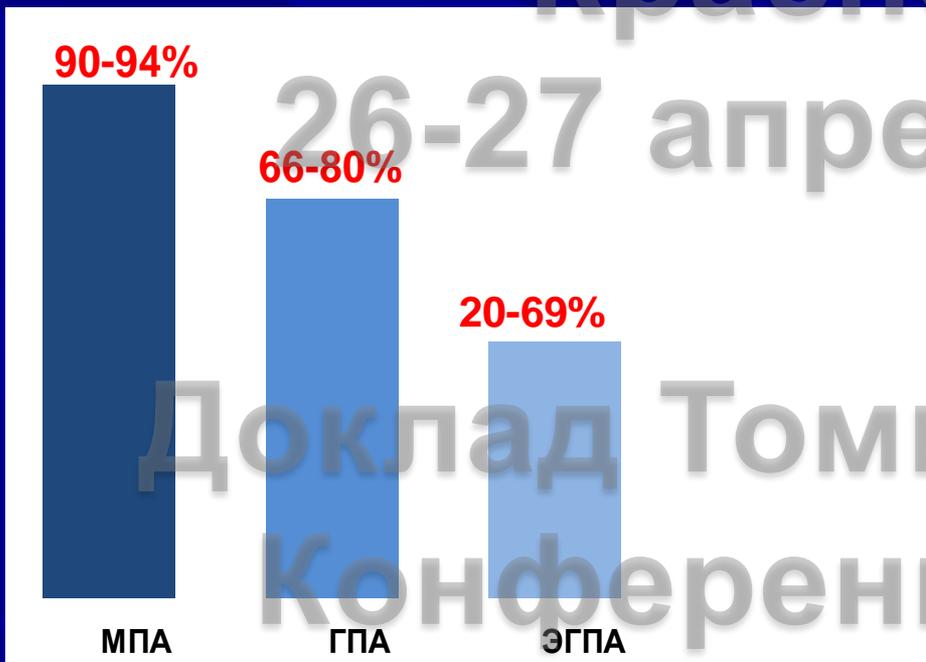
кафедра нефрологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова

3 региональная научно-практическая конференция
РДО в ЮФО «Актуальные вопросы нефрологии»
Краснодар 26-27 апреля 2019 г.

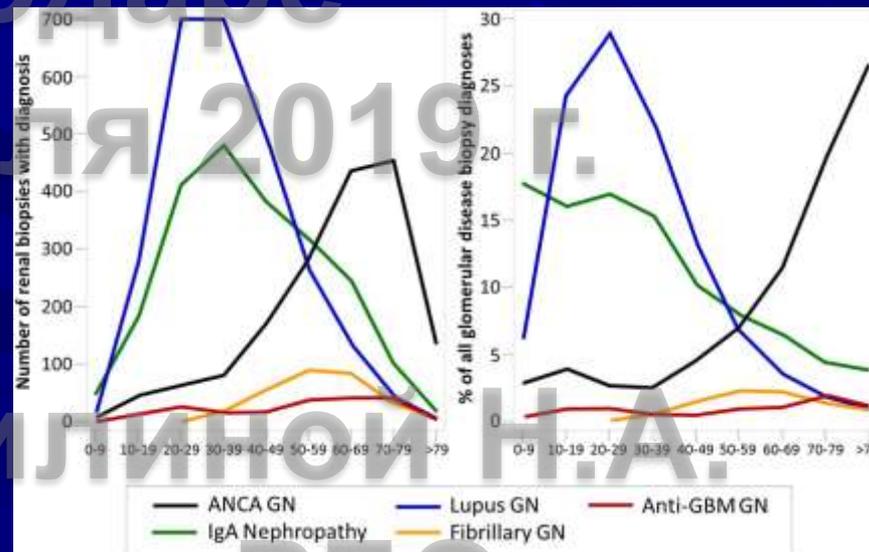
Васкулиты - группа заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением сосудистой стенки с нарушением кровотока и (иногда) целостности сосуда, классифицируемых по калибру пораженных сосудов



АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – тяжелое, жизнеугрожающее заболевание с тенденцией к росту распространенности в настоящее время и пиком заболеваемости в возрасте 45-55 лет



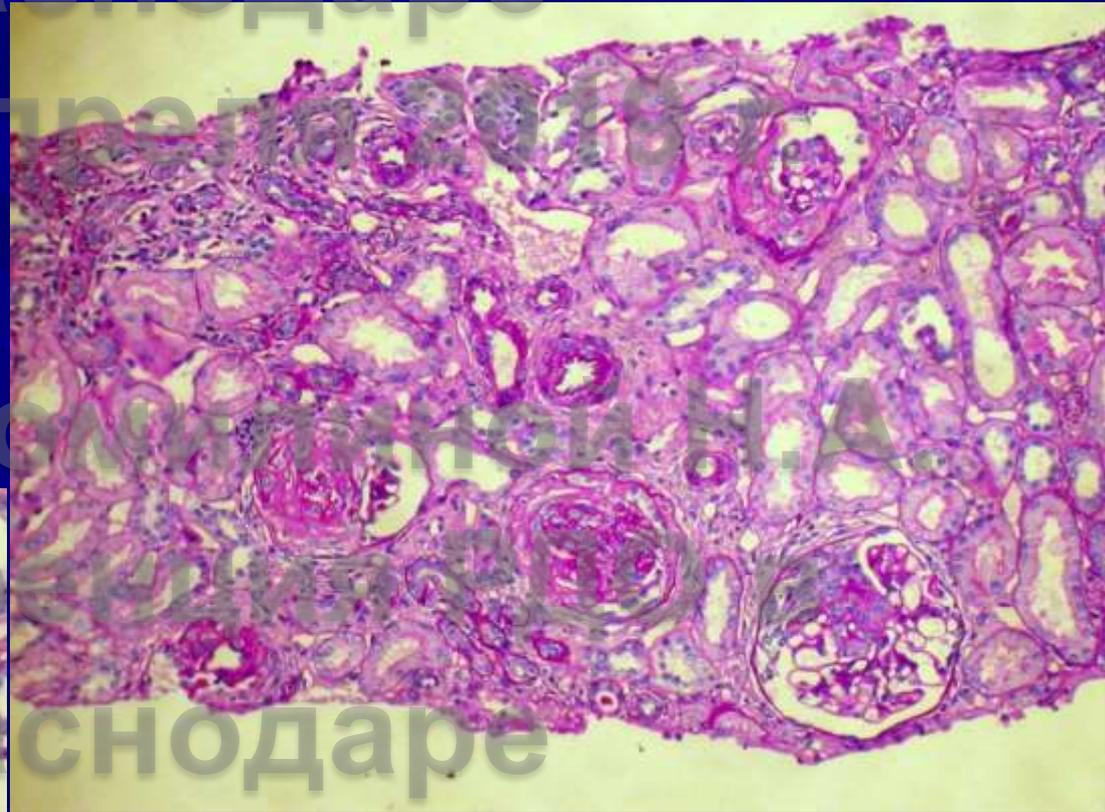
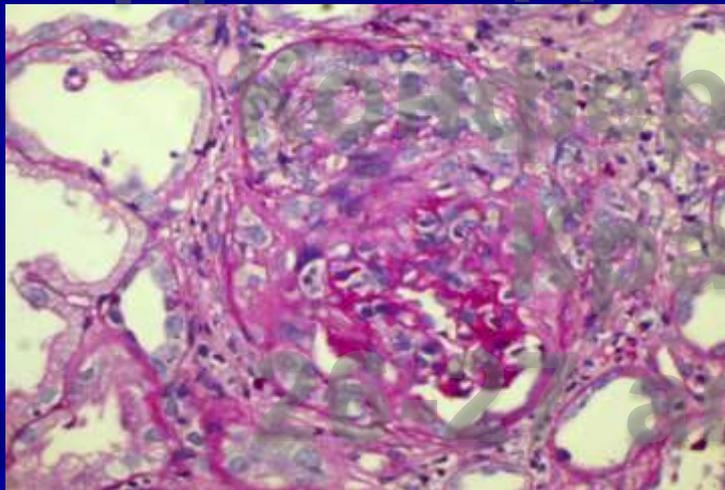
Частота поражения почек при различных нозологических формах ANCA-AV



Наиболее частая причина БПГН у лиц пожилого возраста

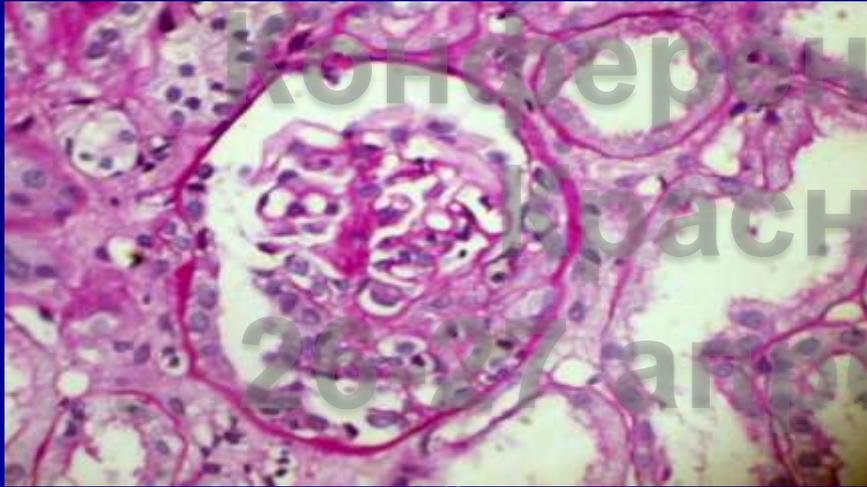
Заболеваемость ANCA-СВ: 4 – 250 случаев на 100.000 населения (в Российской Федерации не установлена)

Морфологическим субстратом БПГН в рамках ANCA-ассоциированного васкулита является очаговый и сегментарный некротизирующий гломерулит с выраженной экстракапиллярной реакцией и формированием полулуний разной степени зрелости.

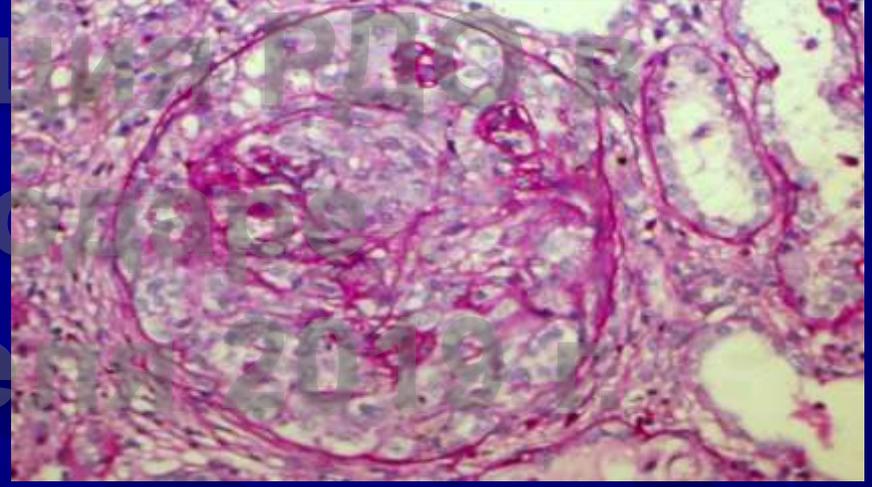


сентября 2019 г.

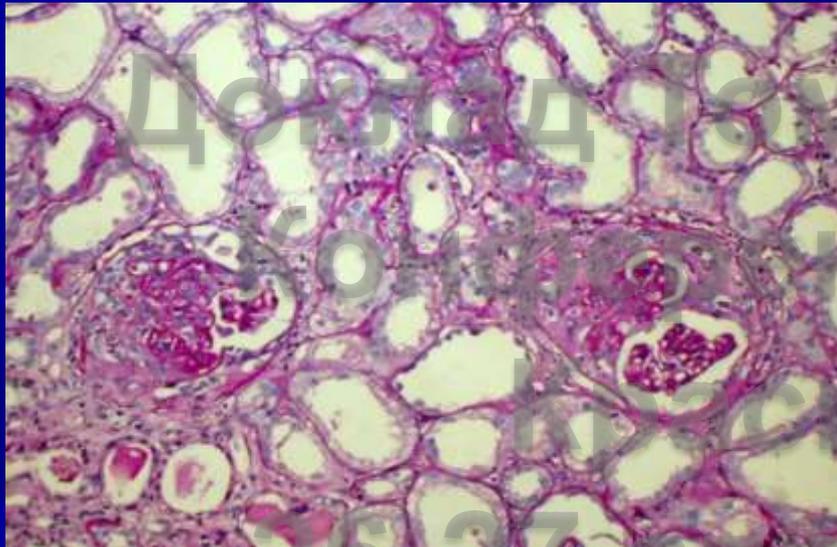
Доклад Томитиной Н.А. Морфологическая классификация ANCA-ассоциированного ГН (A.E.Berden et al 2010)



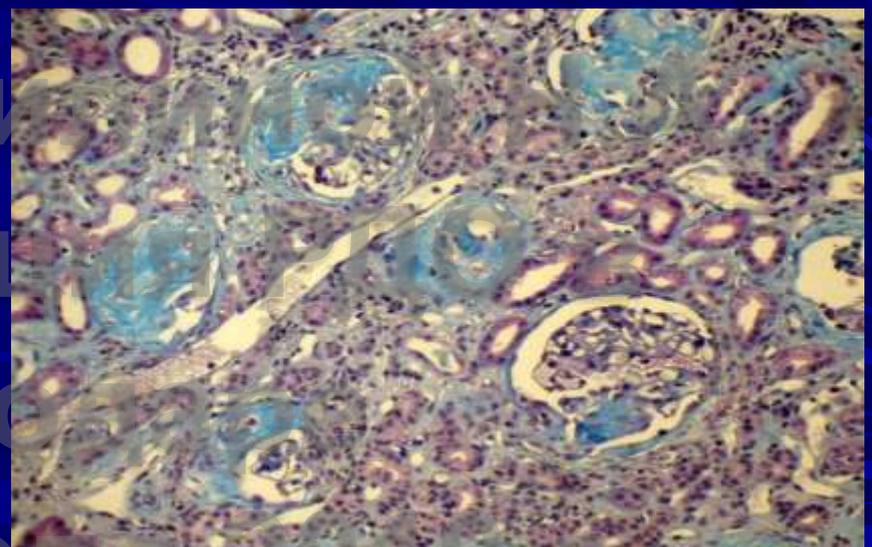
очаговый



экстракапиллярный



смешанный



склерозирующий

Доклад Томилиной Н.А.

Конференция РДО в

Прогноз малоиммунного ANCA-БПГН

Краснодаре

В отсутствие лечения

Неблагоприятный –
неизбежна терминальная ХПН,
большинство больных умирает
в течение 1-го года вследствие
активности болезни

В условиях терапии
МП+КС+ЦФ ± ПФ

Выживаемость пациентов

- 1-летняя – **77,5-99%**
- 5-летняя – **45-81%**

25% выживших больных
остаются ГД-зависимыми

Доклад Томилиной Н.А.

Цель сообщения

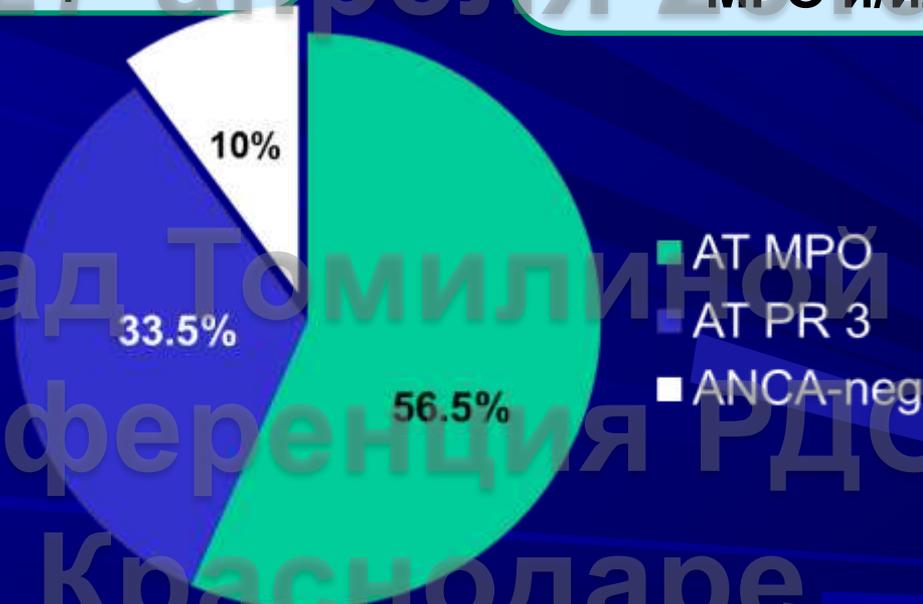
- Ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов индукционной терапии БПГН при впервые выявленном АНЦА- васкулите в зависимости от гистопатологического типа повреждения клубочков с оценкой предикторов эффекта терапии

26-27 апреля 2019 г.

130 пациентов с впервые выявленным ANCA ассоциированным БПГН, лечившихся в ГKB №52 ДЗ Москвы в 2002-2016 гг

115 пациентов (88.5%) с морфологически верифицированным малоиммунным некротизирующим ГН

15 пациентов (11.5 %) с клинической картиной ANCA васкулита и наличием антител к MPO и/или Pr3



Доклад Томилиной Н.А.

Характеристика пациентов

| Показатель | Значение | Показатель | Значение |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Пол (муж/жен), n | 55/75 (1:1.5) | SCr, мкмоль/л | 180-1500 560 [380; 830] |
| Возраст, лет | 56±14.3 (40% >60 лет) | Длительность почечной недостаточности | 6 (4;11) нед |
| Нб, г/л | 82.9± 8.6 | рСКФ | 7.6 [4.6;12.5] |
| СОЭ, мм/ч | 59.5± 20 | Потребность в ЗПТ | 56% |
| Гематурия | 3+/4+ | BVAS, баллы | 25,6 ±8.6 (18; 36) |
| Суточная протеинурия | 1.9 [0.2; 4.0] | Генерализован форма, n | 56 |
| Легочно-почечный с-м | 80% | Тяжелая форма, n | 74 |



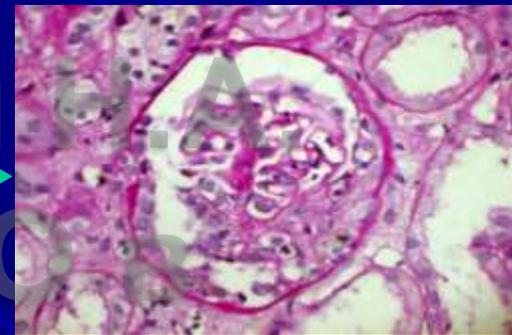
Характеристика больных

- У всех больных ОНС ±НС;
- гематурия – все п/зрения – 30-50 п/зр
- протеинурия 1,9 (0,2; 4,0) г/сут
- У 115 больных выполнена биопсия почки:
- клубочков с полулуниями – 61 (39;87) %
- АНЦА + 88,7%:
 - р-АНЦА – 56,5%, с-АНЦА – 33,5%,
 - negat. – 11%

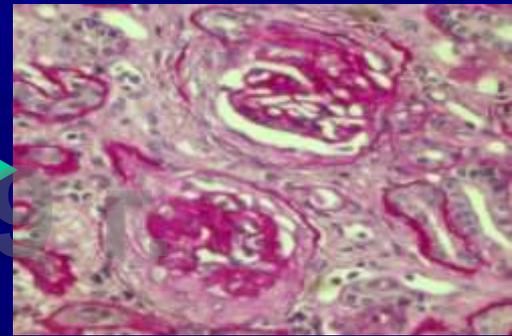
Морфологическая характеристика некротизирующего пауци-иммунного ANCA-AB ГН в исследованной когорте больных

| Морфологическая характеристика биоптата почки | Значения, % |
|--|----------------------|
| Число интактных клубочков | 19 [8; 33] |
| Общее число клубочков с полулуниями | 61 [39; 87,7] |
| Число клеточных/ фиброзно-клеточных полулуний | 32 [13; 59] |
| Число глобально склерозированных клубочков | 26 [11; 50] |
| Тубулоинтерстициальный склероз (от площади коркового вещества) | 30 [20; 50] |
| Гранулематозный интерстициальный нефрит, n (%) | 19 (16,5%) |
| Некротизирующий васкулит, n (%) | 4 (3,5%) |

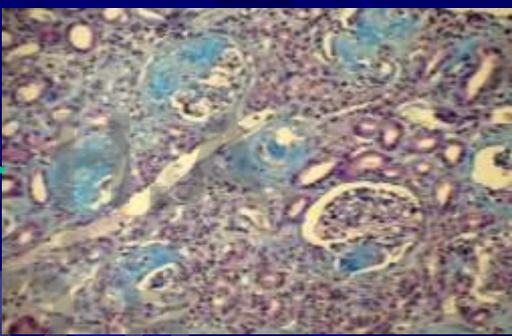
≥50% нормальных клубочков –
Очаговый ГН (n=22)



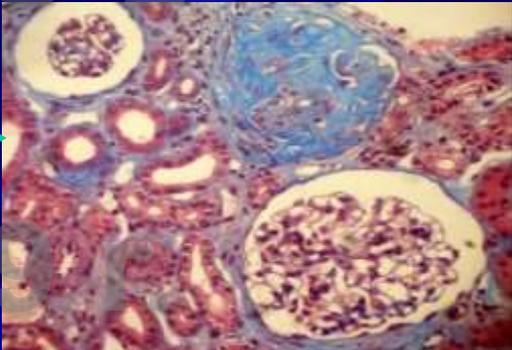
≥50% полулуний –
Экстракапиллярный ГН (n=34)



≥50% склерозированных клубочков
Склерозирующий ГН (n=30)



Смешанный ГН (n=29)



Протокол лечения пациентов

Режим индукционной терапии при впервые выявленном ANCA - васкулите



Поддерживающая терапия

- КС 5-10 мг/сут +/-А3А (1-2 мг/кг/сут) или ММФ до 2,0 г в сутки/ЦФ 1 раз в 2-3 мес
- ритуксимаб 500 мг 1 раз с интервалом 6-9 мес.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ

в течение 3-х мес от начала терапии

- Улучшение функции почек:
 - нормализация / снижение Scr крови и прекращение потребности в ГД
- уменьшение выраженности мочевого синдрома

Ближайший эффект индукционной терапии в общей группе пациентов

| Показатели | Индукционная терапия | | P |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| | до лечения | к концу терапии | |
| SCr, мкмоль/л | 560 [390; 825] | 190 [145; 390] | <0,05 |
| pСКФ, мл/мин/1.73 м ² | 7.5 [4,6;12,5] | 27,9 [11,2; 38,9] | <0,05 |
| Потребность в ГД, n (%) | 69 (56%) | 21 (17%) | <0,01 |
| Гематурия | 4+ | 1+/2++ | <0,01 |
| Протеинурия, г/сут | 1,8 [0,3-4,0] | 0,8 [0,5 -1,8] | <0,05 |

Ближайший эффект терапии достигнут более чем у 2/3 больных (84%)

Ближайшие результаты лечения АНЦА-БПГН

Краснодаре

без эффекта; 12

Ремиссии наблюдались
одинаково часто
при рАНЦА и с-АНЦА

полная ремиссия;
32



77% улучшение
функции почек

Срок возникновения
ремиссии: 6 - 20
(9 (8;15)) нед

ГД прекращен
у 48 из 69
(69,5 %) в нем
нуждавшихся

частичная
ремиссия; 56

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Отдаленные результаты лечения ANCA-БПГН в целом во всей группе пациентов

(выживаемость к 5- и 7-летнему сроку наблюдения)



Выживаемость больных

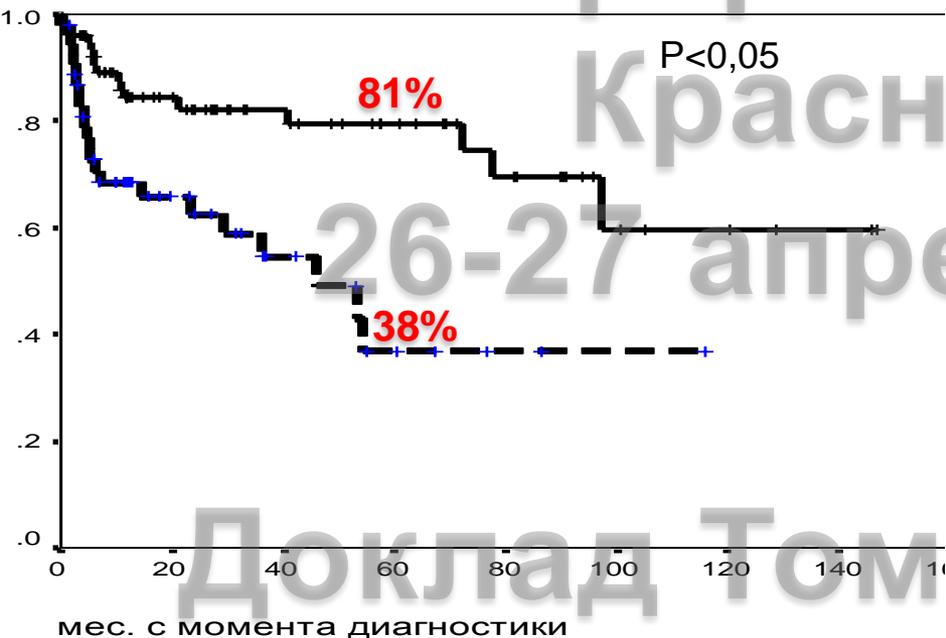


Почечная выживаемость

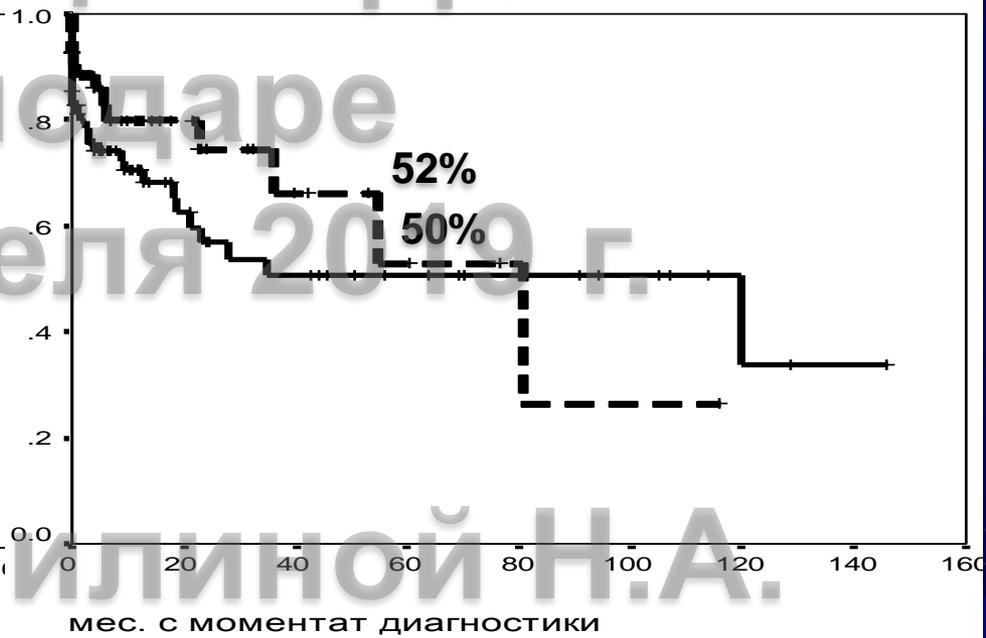
26-27 апреля 2019 г.

Выживаемость больных и почечная выживаемость к 5-летнему сроку наблюдения в зависимости от возраста

А.



Б.



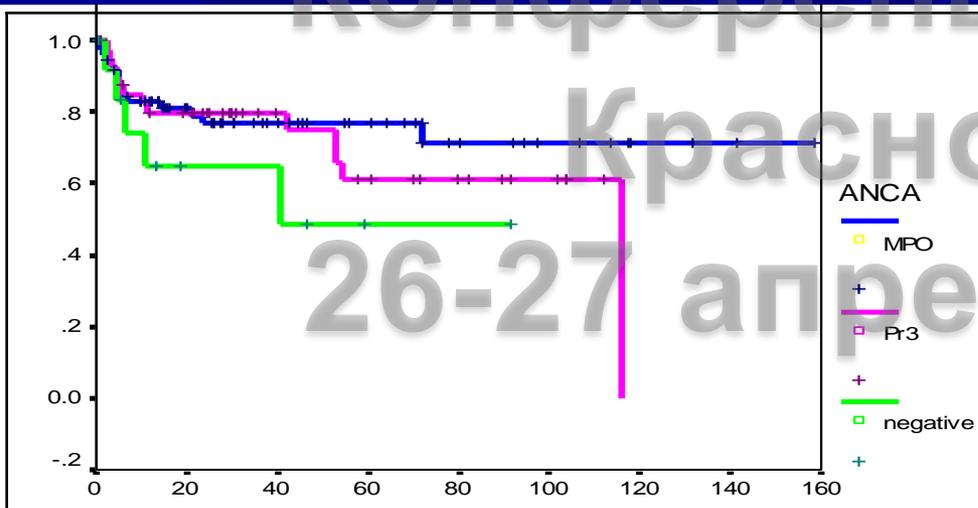
Выживаемость пациентов (А) и почечная выживаемость (Б) в возрастной группе моложе (—) и старше (- - -) 60 лет

В многофакторной регрессионной модели Кокса риск смерти пациентов >60 лет с каждым годом жизни возрастает на 4 %

26-27 апреля 2019 г.

Отсутствие связи между серологическим типом ANCA и выживаемостью пациентов и почечной выживаемостью

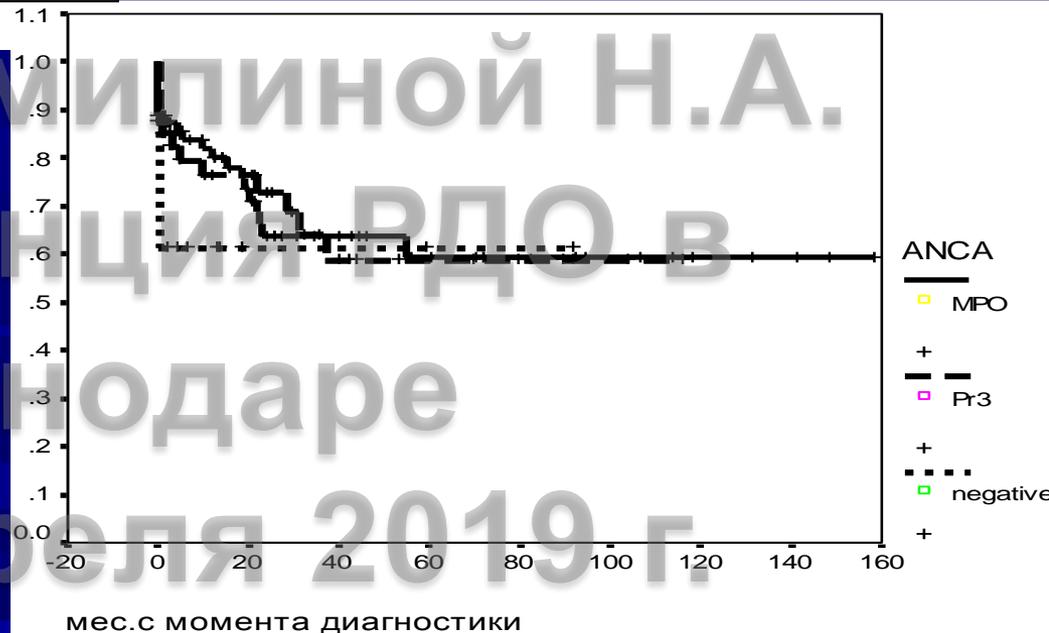
Конференция РДО в Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



Почечная выживаемость

мес. с момента диагностики

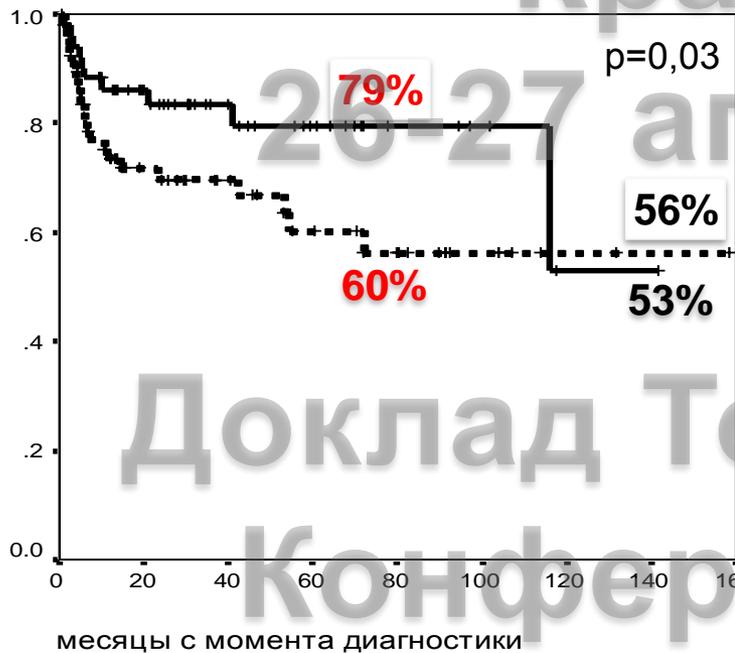
Выживаемость больных



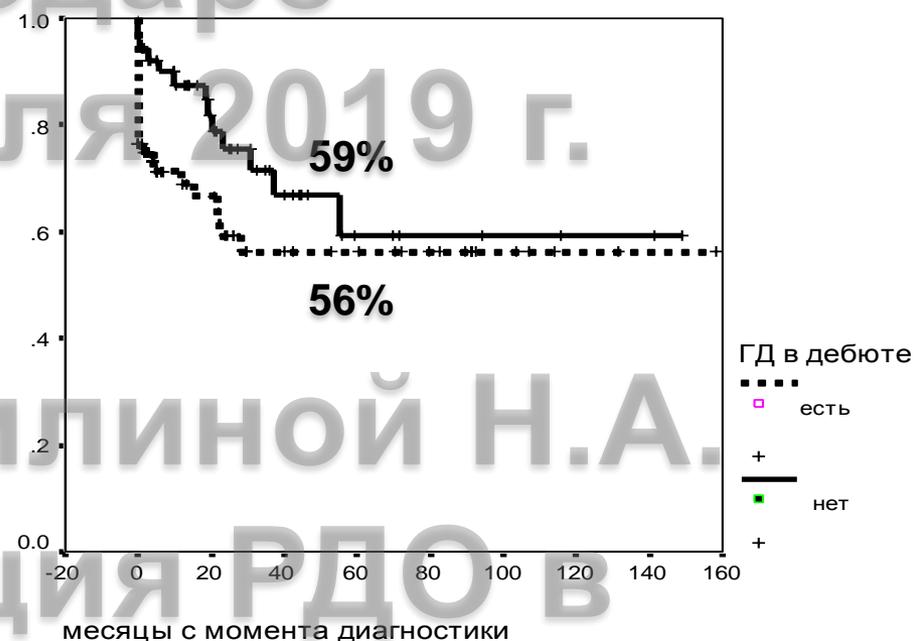
мес.с момента диагностики

Выживаемость пациентов и почечная выживаемость при ANCA-БПГН к 5- и 10-летнему сроку наблюдения в зависимости от потребности в гемодиализе в дебюте заболевания

Конференция РДО в Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.



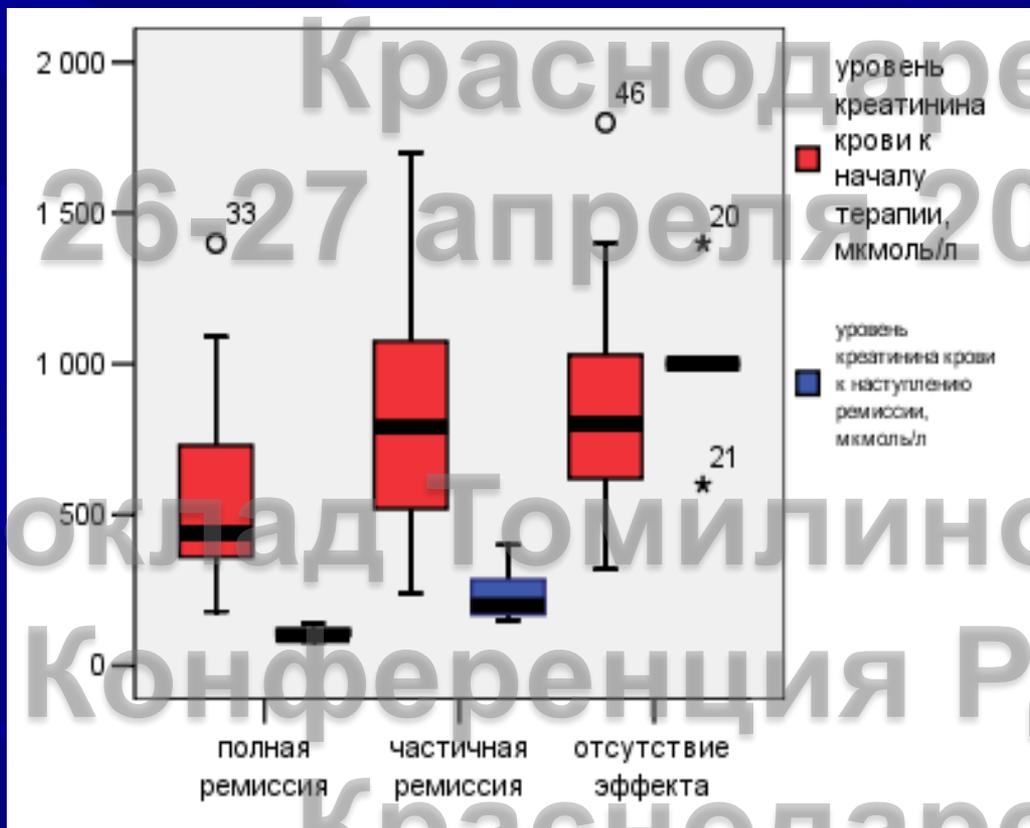
Выживаемость пациентов



Почечная выживаемость

Краснодаре
26-27 апреля 2019 г.

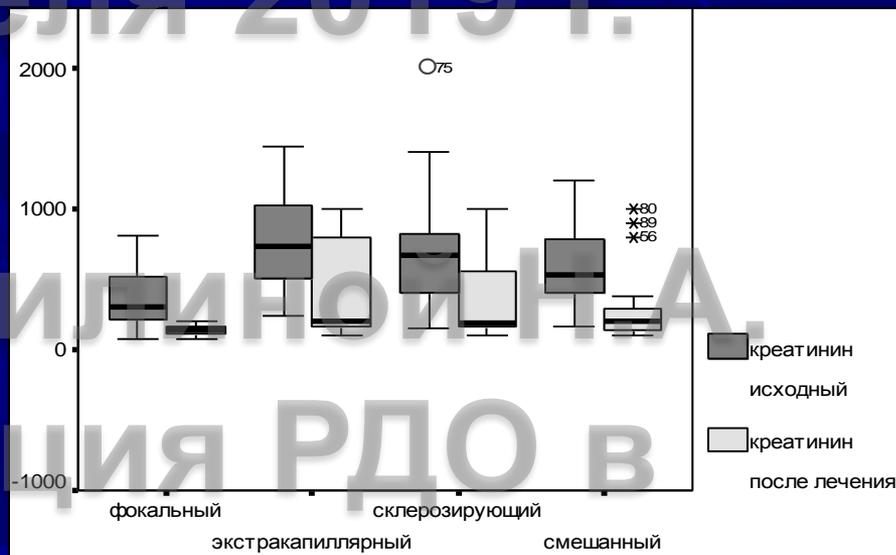
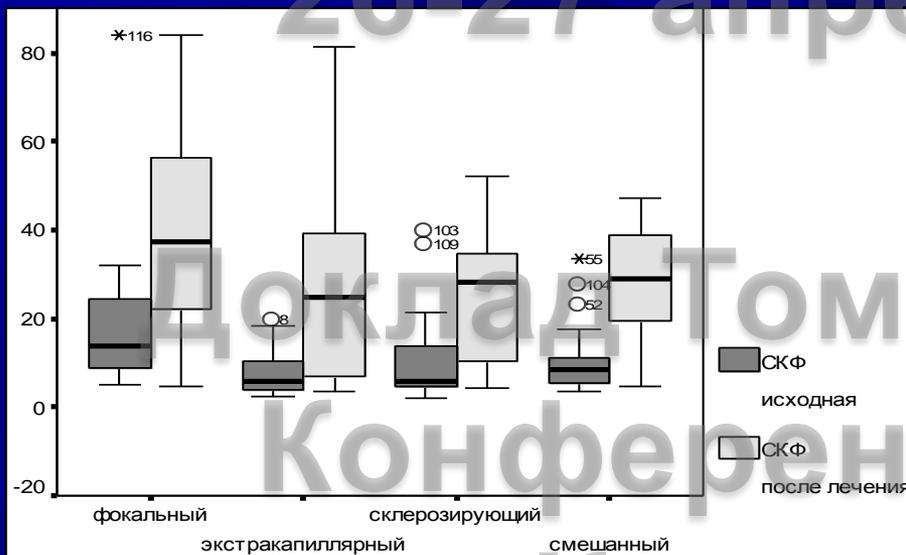
Тяжесть почечного повреждения – предиктор, но не абсолютный непосредственного ответа на терапию



Связь между исходным Scr и ответом на терапию

Динамика рСКФ под влиянием индукционной терапии при разных морфологических типах ANCA-БПГН

Динамика Scr под влиянием индукционной терапии при разных морфологических типах ANCA-БПГН

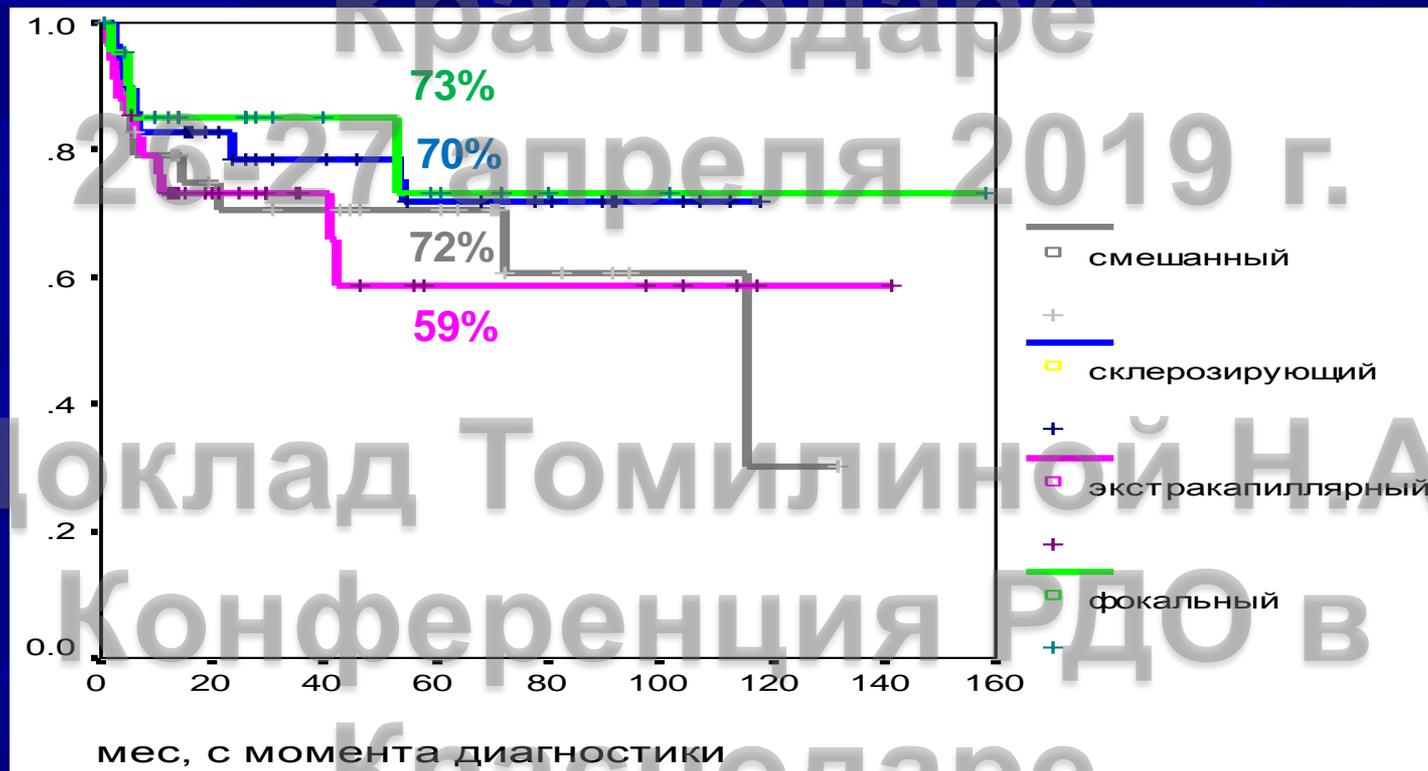


26-27 апреля 2019 г.

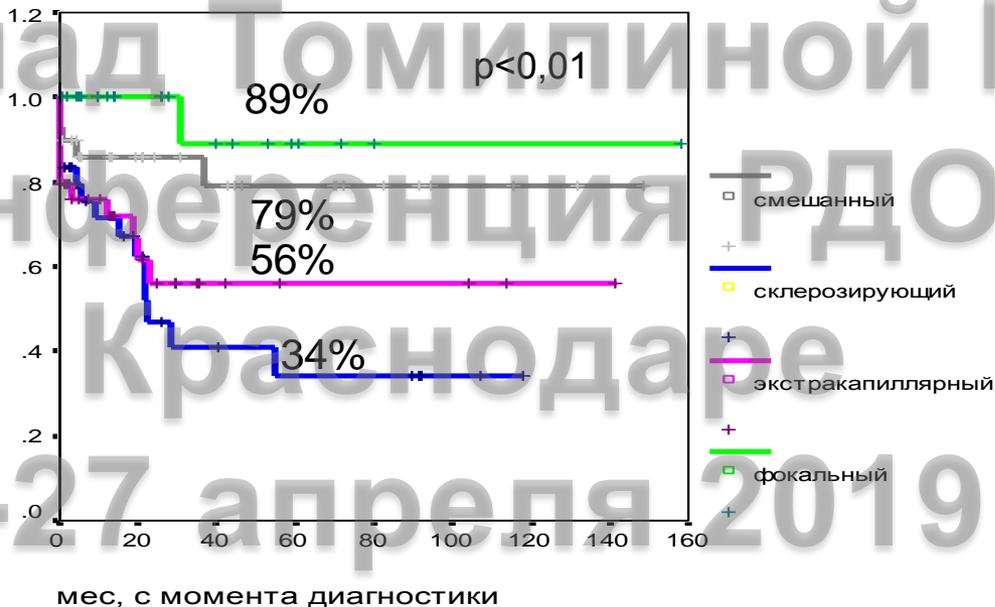
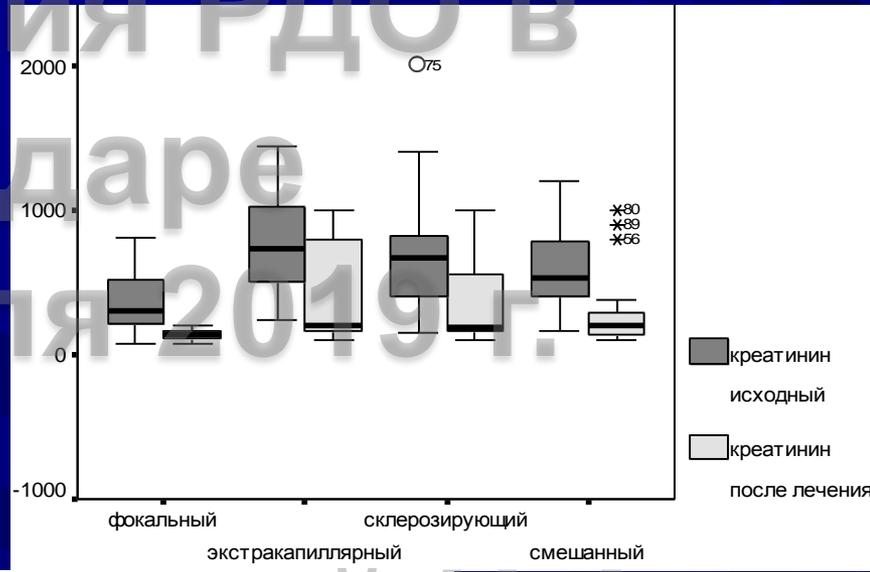
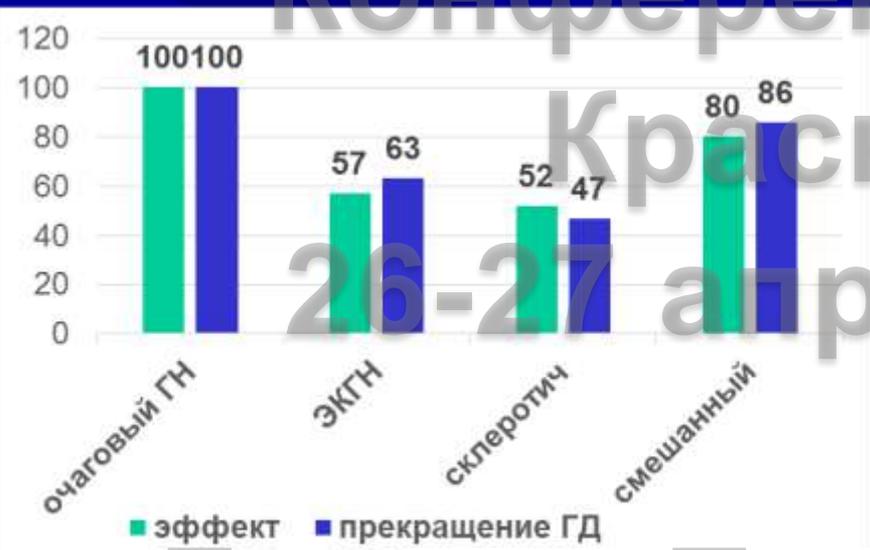
Частота непосредственного эффекта терапии
зависит от патогистологического типа
гломерулярных изменений



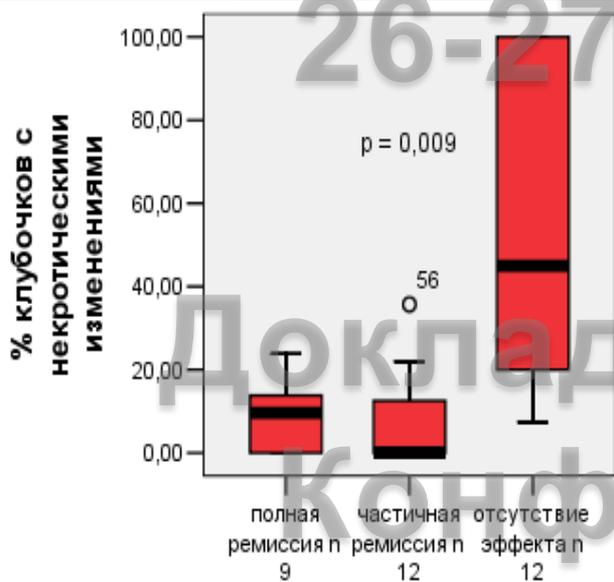
Выживаемость пациентов с ANCA-БПГН к 5- и 7-летнему сроку наблюдения не зависит от гистоморфологического типа изменений почечных клубочков



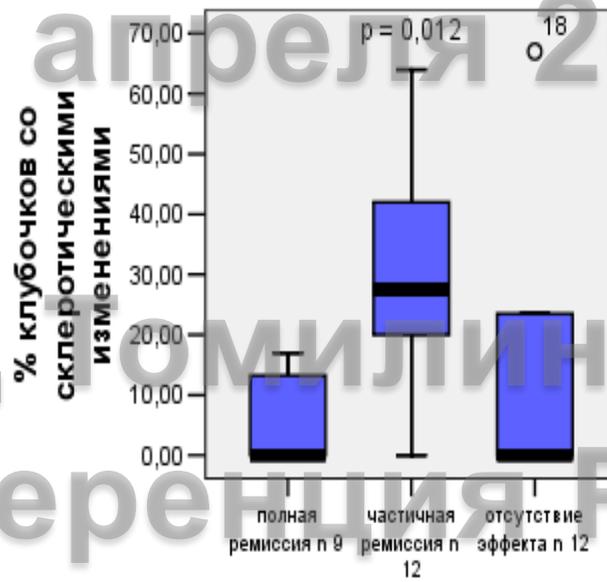
Ближайший эффект и 5-летняя почечная выживаемость при разных гистоморфологических типах повреждения почечных клубочков при ANCA- БПГН



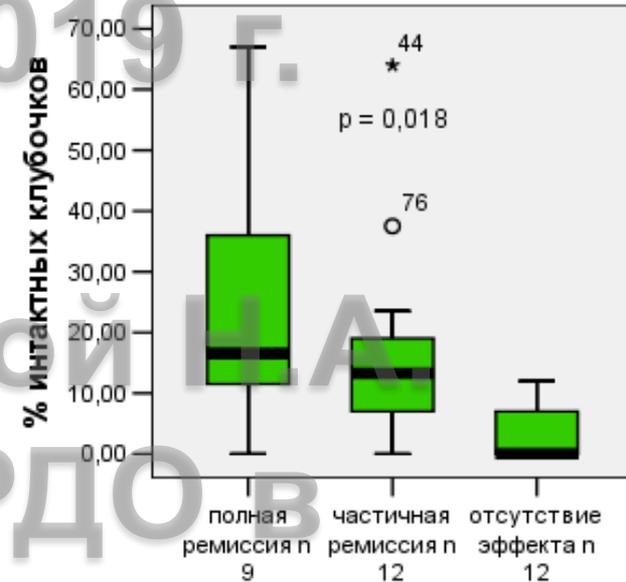
Связь между некротическими, склеротическими изменениями, наличием интактных нефронов и непосредственным эффектом терапии при ANCA-БПГН



% клубочков с некрозом



% клубочков со склерозом



% интактных клубочков

Оценка прогностического значения отдельных морфологических признаков ANCA-БПГН в многофакторной модели Кокса

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

| Гистоморфологические признаки | Sig. | Exp (B) | 95.0% CI for Exp (B) | |
|-----------------------------------|------|---------|----------------------|-------|
| | | | Lower | Upper |
| Тубулоинтерстициальный склероз, % | .782 | .997 | .977 | 1.017 |
| Гломерулосклероз, % | .188 | 1.019 | .991 | 1.049 |
| Полулуния, % | .650 | 1.006 | .982 | 1.030 |
| Интактные клубочки, % | .001 | .930 | .889 | .972 |
| Васкулит | .350 | .488 | .109 | 2.192 |

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Заключение

Современная терапия АНЦА-ассоциированного БПГН комбинацией КС и Цитотоксиков дает непосредственный эффект не менее чем в 2/3 случаев и отдаленный – примерно у половины больных, что определяется тяжестью почечного повреждения и характером изменений клубочков к началу лечения. Оптимальные результаты достигаются при очаговом ГН, минимальный эффект – при склерозирующем ГН

Гистологический тип клубочковых повреждений – лучший предиктор отдаленного прогноза;

Прогностическая роль показателя креатинина крови к началу терапии имеет относительный характер

Биопсия почки играет важнейшую роль в решении вопроса о терапевтической тактике

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR/ERA-EDTA ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЦА-ВАСКУЛИТОВ (2016)

1. При впервые выявленном жизнеугрожающем ААВ рекомендуется лечение комбинацией КС с ЦФ или с RTX

2. При высокой активности ААВ и уровне Scr ≥ 500 мкмоль/л, а также при легочных кровотечениях рекомендуется ПО (в режиме №7 за 2 недели с замещением объема плазмы в кол-ве 60 мл/кг веса)

3. При клинически тяжелых рецидивах с жизнеугрожающим повреждением органов следует проводить такое же лечение, как в дебюте болезни

4. При рефрактерности к индукционной терапии рекомендуется смена ЦФ на RTX или RTX на ЦФ

5. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется комбинация низких доз КС (5 мг/с) и азатиоприна (2 мг/кг) либо RTX или ММФ

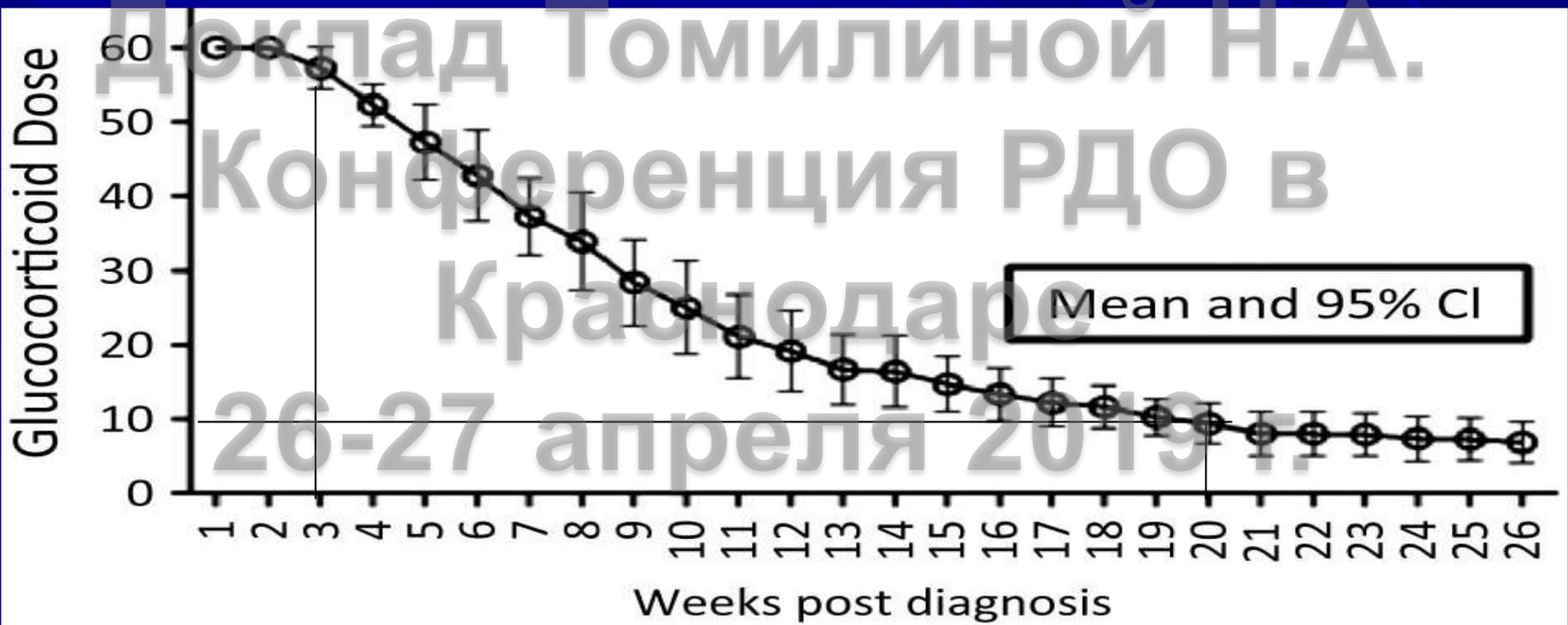
6. Продолжительность поддерживающей терапии при стойкой ремиссии должна составлять по крайней мере 24 мес.

26-27 апреля 2019 г.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR/ERA-EDTA ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЦА-ВАСКУЛИТОВ (2016)

7. На фоне применения RTX возможна гипоиммуноглобулинемия, поэтому перед каждым курсом введения препарата, а также при рецидивирующих инфекциях следует оценивать уровень иммуноглобулинов крови и решать вопрос о введении иммуноглобулинов

8. При решении вопроса об изменении терапии имеет значение оценка общего клинического состояния пациента в большей степени, чем данные об уровне в крови АНЦА-антител



Рекомендуемая доза ЦФ при в/в введении (мг/кг веса)

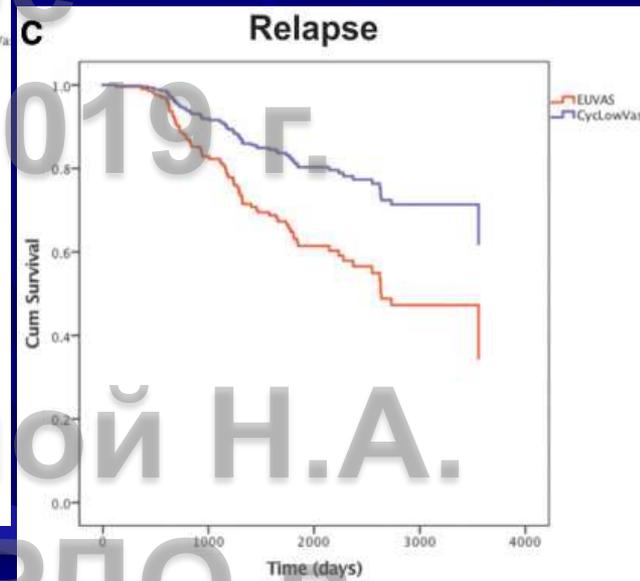
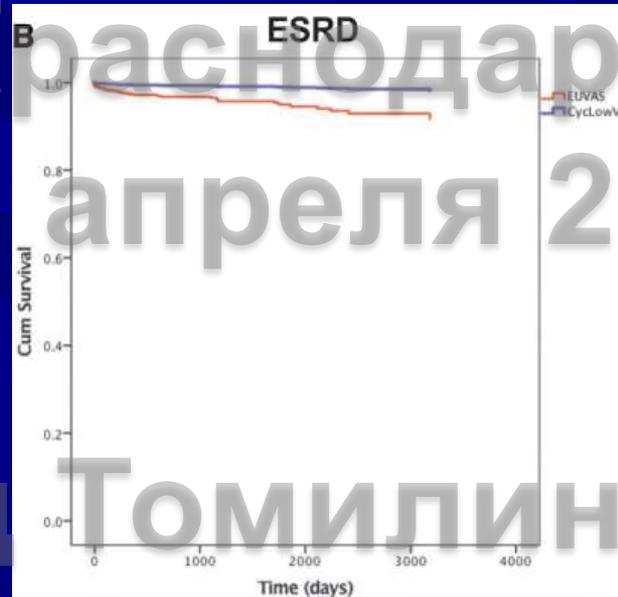
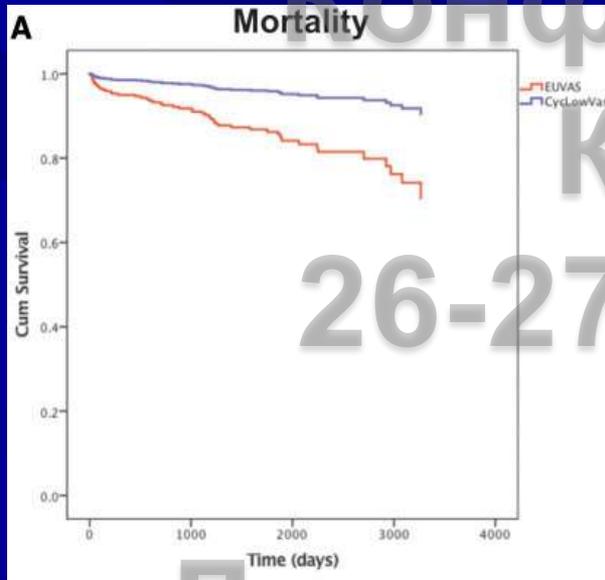
| р СКФ по Кокрофт- Голт | > 30 мл/мин | ≤ 30мл/мин |
|------------------------|-------------|------------|
| Возраст < 60 лет | 15 | 12,5 |
| 60-70 лет | 12,5 | 10 |
| > 70 лет | 10 | 7,5 |

Комбинированная терапия АНЦА- БПГН ЦФ+ RTX /S.McAdoo et al 2019/

| | | |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------|
| День 0 | RTX | 1,0 г |
| | ЦФ | 10 мг/кг (макс 750 мг) |
| 2 неделя | RTX | 1,0 г |
| | ЦФ | 10 мг/кг (макс 750 мг) |
| 4,6,8,10 недели | ЦФ | 500 мг № 4 |
| 1 неделя | Преднизолон внутри | 1 мг/кг (макс 60 мг) |
| 2 неделя | 25% снижение | 45 мг |
| 3 неделя | 33% снижение | 30 мг |
| 4 неделя | 33% снижение | 20 мг |
| 6 неделя | 25% снижение | 15 мг |
| 12 неделя | | Минимум 12,5 мг |
| 20 неделя | | 10 мг |
| <i>Поддерживающая терапия</i> | Аза | 1-2 мг/кг |
| | ММФ | 1,0-2,0 г/с. |
| <i>Профилактическая терапия</i> | Котримоксазол | 480 мг/с |

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНЦА-БПГН КОМБИНАЦИЕЙ RTX и ЦФ В СРАВНЕНИИ С ТЕРАПИЕЙ НА БАЗЕ ЦФ

S.McAdoo et al NDT 2019;34:63-73



Сравнительный анализ «Случай-Контроль» с контрольной группой, подобранной из исследования EUVAS.
Модели Кокса регрессии пропорциональных рисков.

Относится к случаям с Scr не более 500 мкмоль/л, не требующим ПО.

Доклад Томилиной Н.А.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Н.Д. ФРОЛОВА

Л.С.БИРЮКОВА

Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ

Г.В.ВОЛГИНА

ГКБ №52 ДЗ МОСКВЫ

Кафедра нефрологии ФДПО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Доклад Томилиной Н.А.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.