

Кому не нужно проводить иммуносупрессивную терапию?

XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО

Санкт-Петербург

26 мая 2023

Е.В. Захарова

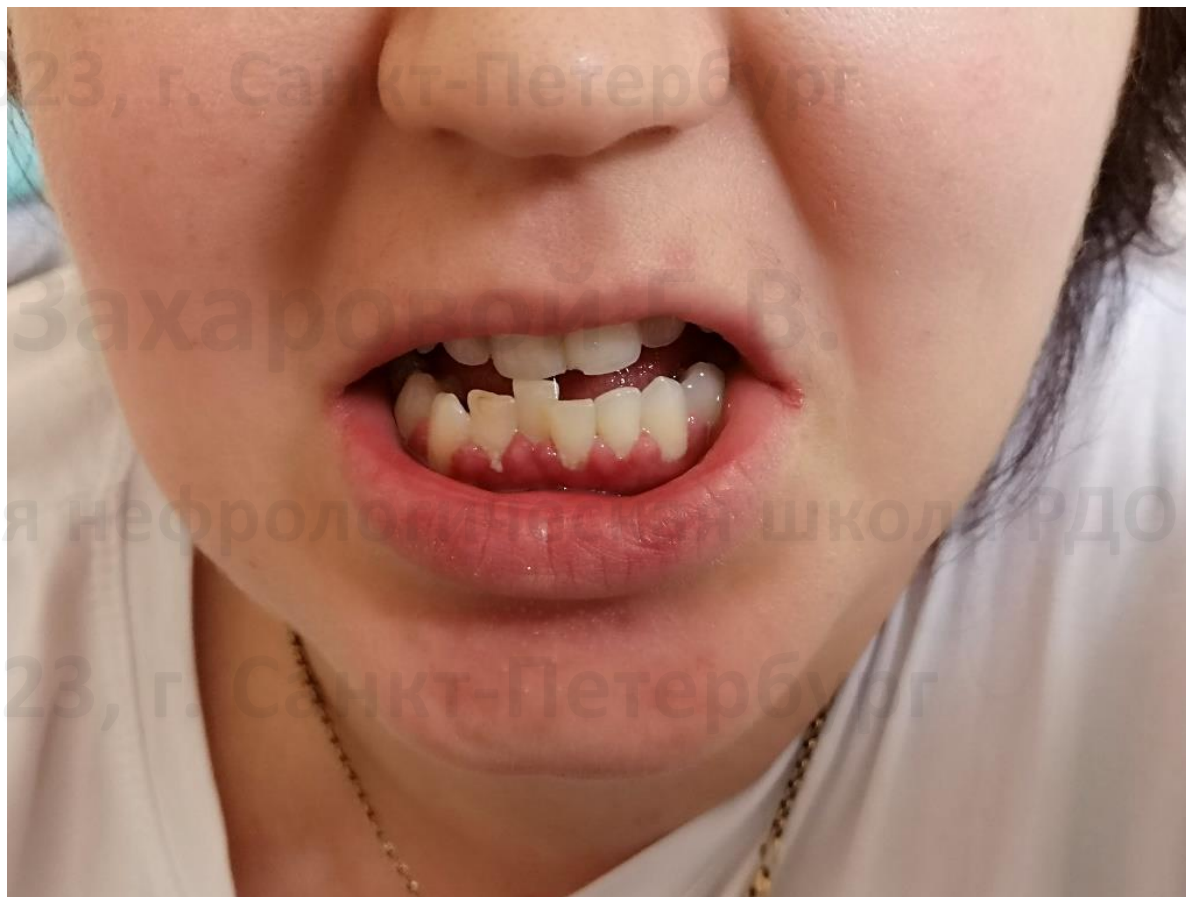
Раскрытие конфликта интересов –
конфликт интересов отсутствует



Осложнения иммуносупрессивной терапии

Медикаментозный синдром Кушинга

Гиперплазия десен



Осложнения иммуносупрессивной терапии

Herpes zoster



Herpes simplex



Доклад Захаровой Е.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

Доклад Захаровой Е.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023 г. Са

Осложнения иммуносупрессивной терапии

Доклад Саркома Капоши Е.В.

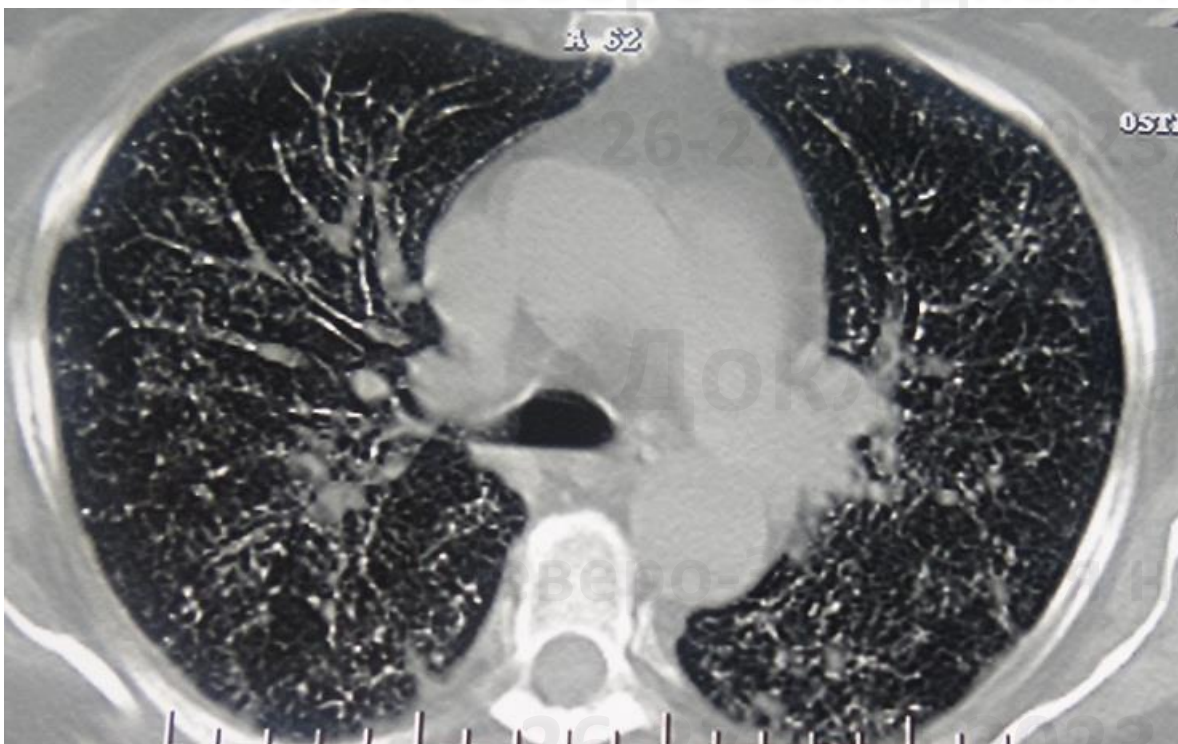


«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Осложнения иммуносупрессивной терапии

Доклад Захаровой Е.В.
Инвазивные микозы

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»



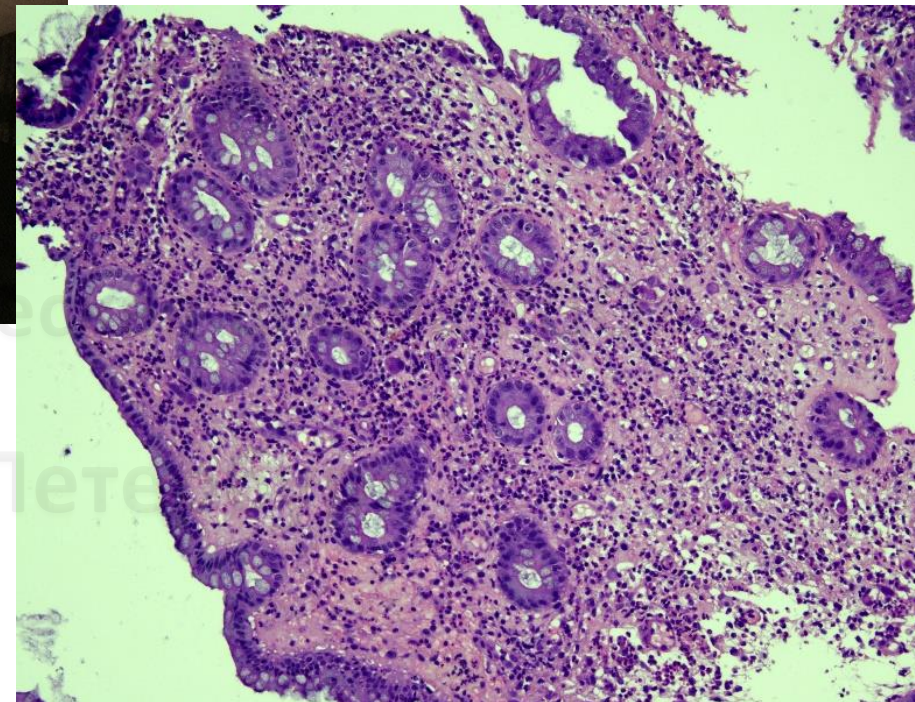
26-27 мая 2023,

Санкт-Петербург

Осложнения иммуносупрессивной терапии

Доклад Захаровой Е.В.

Цитомегаловирусная инфекция



XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Захаровой Е.В.

Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Осложнения иммуносупрессивной терапии

Тотальная абляция
В-лимфоцитов

Антигены		% клеток	Норма (%)	Абсолютное кол-во (#)*10 ⁹ /л	Норма (абсолютное кол-во #)
WBC (*10 ⁹ /л)				10,5	
Лимфоциты (%)				7,1	
Лимфоциты (#)				0,7	
CD3/CD16,56	Т-лимфоциты	CD3+CD16,56-	72,5	55-80	0,56
	Т-киллеры (Т-НК)	CD3+16,56+	2,1	<10	
	НК-клетки	CD3-CD16,56+	24,4	5,0-25,0	0,18
CD3/CD4	Т-хелперы	CD3+CD4+	54,4	31-49	0,41
CD3/CD8	цитотоксичес. Т-лимф	CD3+CD8+	19,7	19-27	0,15
CD4/CD8	иммунорегуляторный индекс		2,76	1,2-2,5	
	Лейкоцитарно-ТЛФ индекс		18,8	4,0-7,0	
CD19	В-лимфоциты	CD3-CD19+	0,0	5,0-12,0	0,00

Заключение: Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило значительное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, снижение абсолютного количества всех субпопуляций Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс увеличен. Популяция В-лимфоцитов ниже порога детекции.

Осложнения антибактериальной терапии при осложнениях массивной иммуносупрессии

Доклад Захаровой Е.В.

Псевдомембранозный колит



Эритродермия



Глава 1: Общие принципы лечения гломерулярных болезней

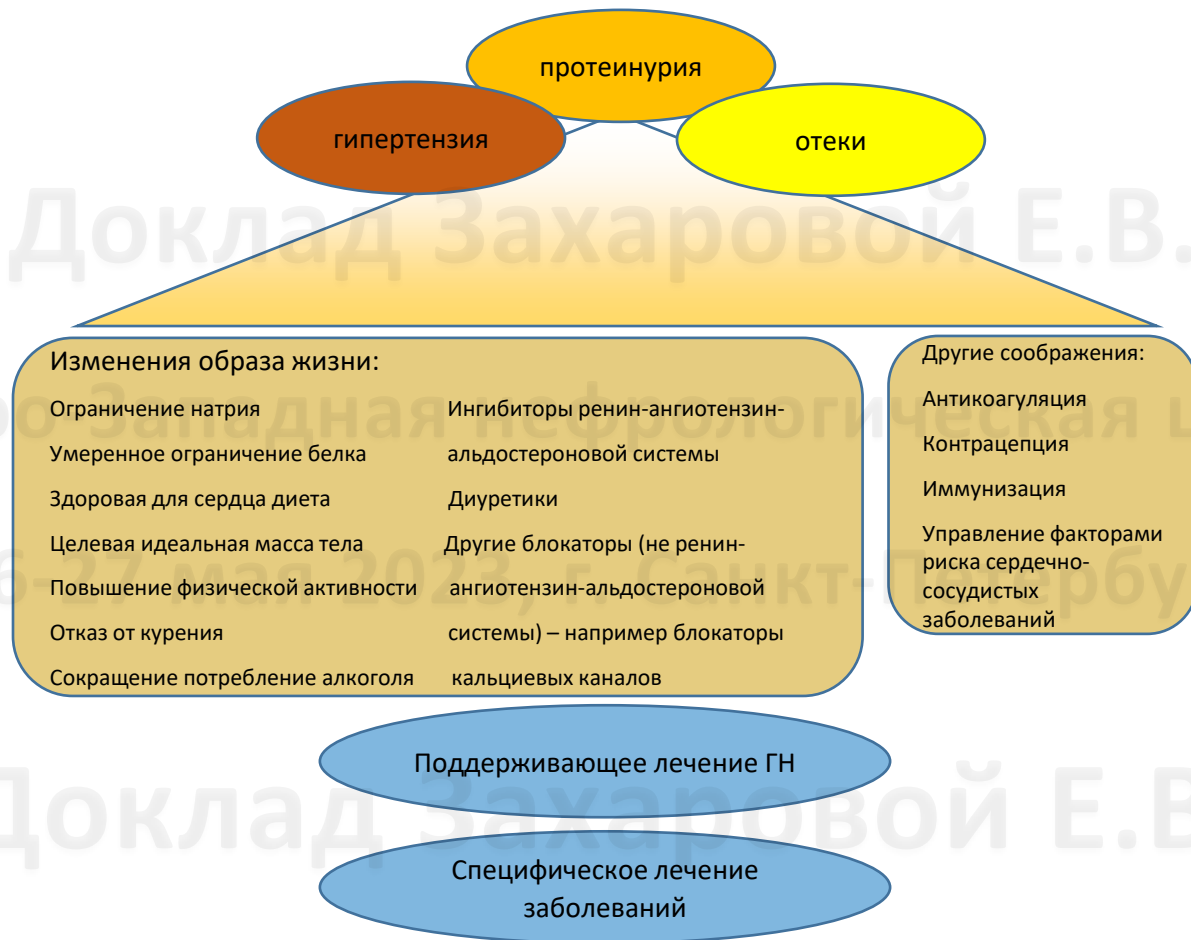
1.17 Цели лечения гломерулярных болезней

Общие цели лечения гломерулярных болезней:

- Обеспечить длительную ремиссию клинических проявлений гломерулярных болезней. Полная ремиссия более желательна, но во многих случаях может быть достаточно и частичной ремиссии. Для тех заболеваний, которые имеют тенденцию к рецидивам, цель состоит в том, чтобы свести к минимуму частоту и тяжесть рецидивов настолько, насколько это возможно. **При выборе лечения нужно учитывать риски почечной недостаточности и внепочечных осложнений, а также оценивать как вероятную эффективность, так и бесполезность**
- **Обеспечить вышеуказанные преимущества способами, позволяющими избежать или свести к минимуму развитие побочных эффектов, связанных с лечением, особенно тех, которые потенциально опасны для жизни или могут отрицательно повлиять на качество жизни пациента**
- Проводить терапию таким образом, чтобы обеспечить максимальный комфорт и качество жизни пациента

1.4 Коррекция осложнений гломерулярных болезней

Ряд осложнений гломерулярных болезней развивается как следствие клинических проявлений, а не специфического гистопатологического профиля. Следует учитывать, что активное лечение таких осложнений оказывает положительное влияние на естественное течение заболевания и значительно снижает заболеваемость и даже смертность.



Лечение включает меры по контролю отеков, снижению протеинурии, лечению повышенного системного АД, замедлению прогрессирования заболевания и устранению других метаболических и тромбофилических последствий НС.

Эти относительно нетоксичные методы лечения могут предотвратить или, по крайней мере, уменьшить потребность в иммуносупрессивных препаратах, которые имеют значимые потенциальные побочные эффекты.

Скрининг на инфекцию (до начала лечения):

- Туберкулез
- Гепатит В
- Гепатит С
- Вирус иммунодефицита человека

* *Стронгилоиды* (в зависимости от географического региона)

Иммуносупрессия:

- Глюкокортикоиды
- Ингибиторы кальциневрина
- Микофеноловая кислота/ микофенолат мофетил/ азатиоприн
- Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих
- Циклофосфамид
- Анти-В-клеточные препараты
- Плазмаферез/аферез липопротеинов низкой плотности

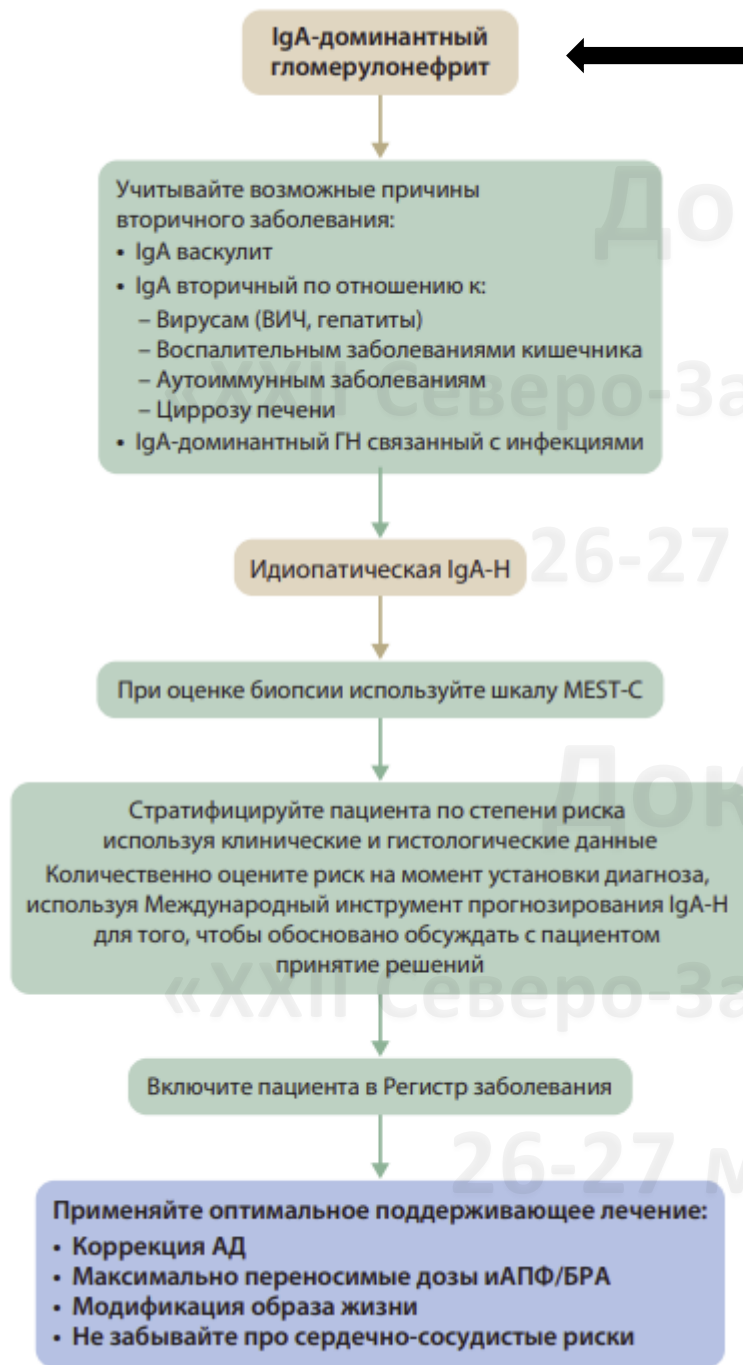
Химиопрофилактика:

- Триметоприм-сульфаметоксазол
- Блокаторы рецепторов гистамина 2/ ингибиторы протонной помпы.
- Бисфосфонаты
- Защита гонад

Глава 2: Иммуноглобулин А-нефропатия (IgA- N) / Иммуноглобулин А-васкулит (IgA-V)

Практический совет 2.3.1: Что нужно учитывать при лечении всех пациентов с IgA-N, у которых нет особых форм первичной IgA-N:

- **Основным направлением ведения должна быть оптимальная поддерживающая терапия**
- Оцените сердечно-сосудистый риск и при необходимости начните соответствующие вмешательства
- Дайте рекомендации по образу жизни, включая, если это необходимо, информацию об ограничении натрия в пище, отказе от курения, контроле веса и физических упражнениях
- Кроме ограничения натрия в пище, не было получено никаких данных о возможном влиянии каких-либо диетических воздействий на исходы IgA-N



Практический совет 2.3.2: Алгоритм первичной оценки и ведения пациента с IgA-Н

Рекомендация 2.3.1: Мы рекомендуем всем пациентам контролировать артериальное давление, как это описано в главе 1. Если у пациента имеется протеинурия >0,5 г/сут, мы рекомендуем проводить начальную терапию либо ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), либо блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) (1B)

Рекомендация 2.3.2: Мы рекомендуем всем пациентам с протеинурией >0,5 г/сут, независимо от наличия у них артериальной гипертензии, проводить лечение либо иАПФ, либо БРА (1B)

Практический совет 2.4.1: Протеинурия нефротического уровня без НС может наблюдаться при IgA-Н, и это обычно отражает сопутствующий вторичный ФСГС (например, вследствие ожирения или неконтролируемой гипертензии) или развитие выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза

Рекомендация 2.7.1.1: Мы не рекомендуем использовать глюкокортикоиды для профилактики нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-васкулитом

Практический совет 2.3.1.3: Клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-Н не установлены, и их следует назначать с особой осторожностью и полностью избегать в ситуациях:

рСКФ < 30 мл/мин/1.73м²
Диабет
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)
Латентные инфекции (например вирусный гепатит, туберкулез)
Вторичные причины (например цирроз печени)
Активная пептическая язва
Неконтролируемое психическое заболевание
Тяжелый остеопороз

Глава 3: Мембранозная нефропатия

Практический совет 3.2.1: У пациентов с МН для оценки риска прогрессирующей утраты функции почек должны быть использованы клинические и лабораторные критерии

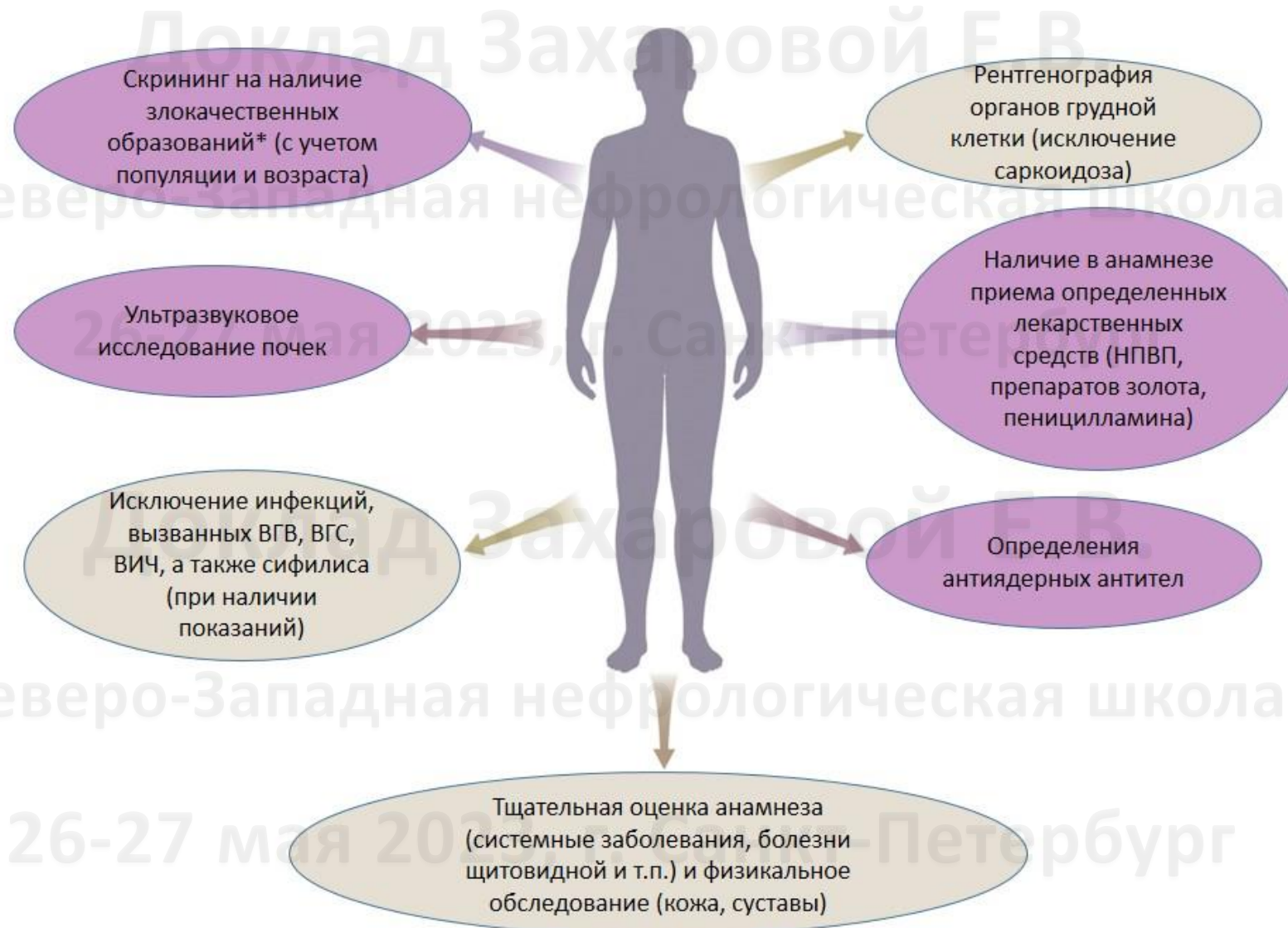
Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Очень высокий риск
<ul style="list-style-type: none">• Нормальная рСКФ, протеинурия < 3,5 г/сутки и сывороточный альбумин > 30 г/л ИЛИ• Нормальная рСКФ, протеинурия < 3,5 г/сутки или ее снижение > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА	<ul style="list-style-type: none">• Нормальная рСКФ, протеинурия > 3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И <ul style="list-style-type: none">• Не удовлетворяет критериям высокого риска	<ul style="list-style-type: none">• рСКФ < 60 мл/мин/1,73м²* и/или протеинурия > 8 г/сутки более 6 месяцев ИЛИ <ul style="list-style-type: none">• Нормальная рСКФ, протеинурия > 3,5 г/сутки или отсутствие ее снижения > 50% после 6 месяцев консервативной терапии иАПФ/БРА И хотя бы один критерий из: <ul style="list-style-type: none">• сывороточный альбумин < 25 г/л• АТ к PLA2R > 50 ОЕ/мл• IgG в моче > 1 мг/мл• β2-микроглобулин в моче > 250 мг/сутки• Индекс селективности протеинурии > 0.20	<ul style="list-style-type: none">• Жизнеугрожающий нефротический синдром ИЛИ <ul style="list-style-type: none">• Быстрое ухудшение функции почек, не имеющее других объяснений

Практический совет 3.3.1: Все пациенты с первичной МН должны получать оптимальную поддерживающую терапию. Иммуносупрессивную терапию следует проводить только пациентам с наличием риска прогрессирования повреждения почек

Практический совет 3.3.2: Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН и протеинурией $< 3,5$ г/сут, сывороточным альбумином > 30 г/л, и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м²

Практически совет 3.3.3: Иммуносупрессивная терапия не требуется пациентам с МН, НС и нормальной рСКФ, за исключением пациентов с наличием хотя бы одного фактора риска прогрессирования заболевания или развития серьезных осложнений нефротического синдрома (таких как ОПП, инфекции, тромбозы)

Практический совет 3.1.2: Пациенты с МН подлежат обследованию для выявления ассоциированных состояний независимо от наличия у них антител к PLA2R и/или антител к THSD7A



Глава 6: Фокальный сегментарный гломерулосклероз

Доклад Захаровой Е.В.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

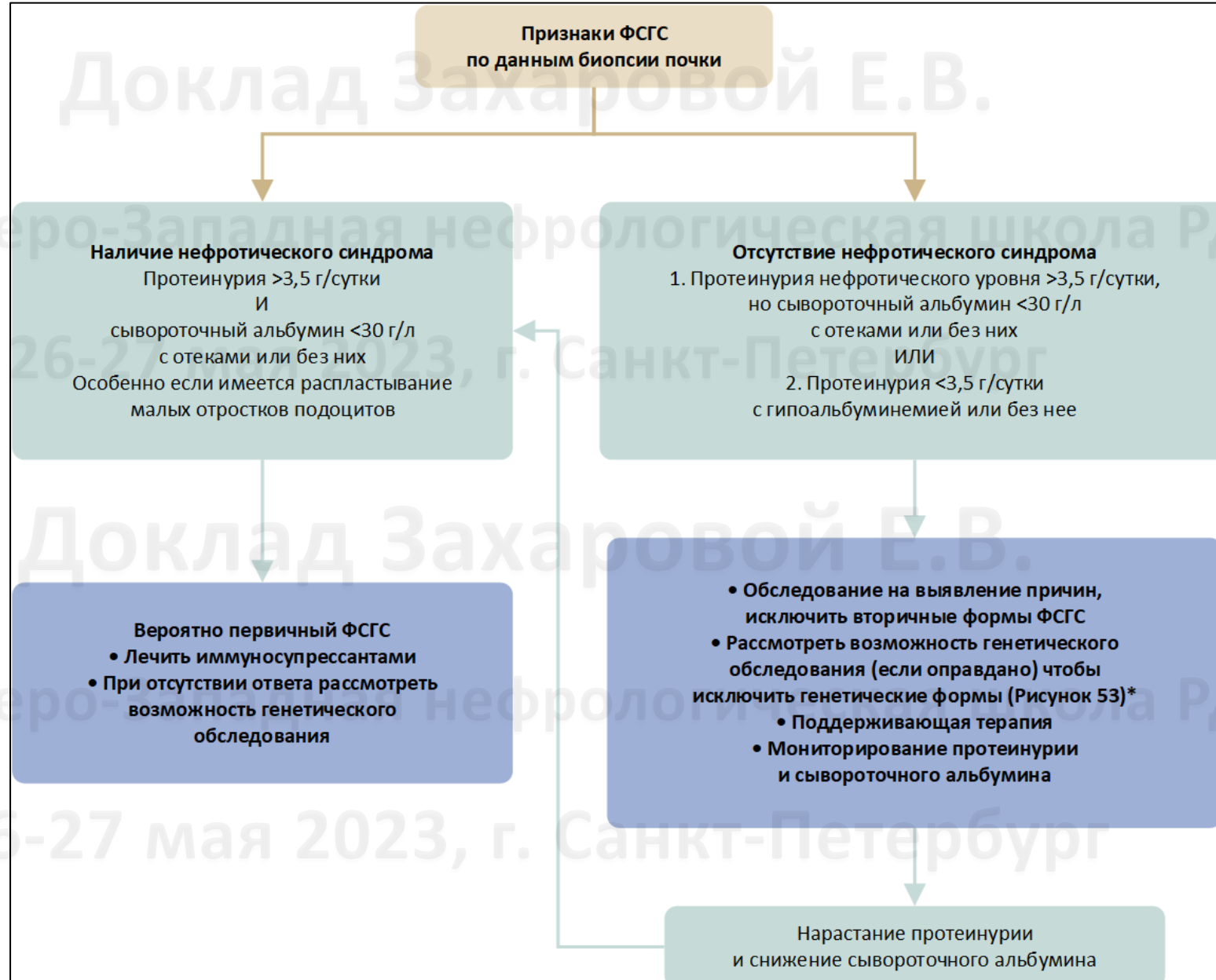
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Практический совет 6.1.1.1: У взрослых пациентов с ФСГС без нефротического синдрома следует исключить вторичные причины

Вторичный по отношению к повреждению эпителиальных клеток клубочка	
Вирусные инфекции	ВИЧ (установлено) ЦМВ (вероятно) Парвовирус В19, ВЭБ, HCV (возможно) Гемофагоцитарный синдром (возможно) SARS-CoV-2 (при наличии мутации APOL1)
Лекарственно-индуцированные	Прямое воздействие противовирусных препаратов Ингибиторы mTOR, иКН Антрациклины Героин (с примесями) Литий Интерферон Анаболические стероиды НПВП
Вторичный по отношению к адаптивным изменениям при клубочковой гипертензии	
Исходно сниженное количество нефронов	Рефлюкс-нефропатия Дисплазия почечной ткани Олигомеганефрония Серповидно-клеточная анемия Связанный с возрастом ФСГС
Исходно нормальное количество нефронов	Гломерулопатия, связанная с ожирением Первичные гломерулярные заболевания Системные состояния, например, диабетическая нефропатия, гипертонический нефросклероз

Практический совет 6.2.1.1: Не следует применять иммуносупрессивную терапию у взрослых с ФСГС с неуточненной причиной или вторичным ФСГС



Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями

	Постинфекционный ГН	Шунт-нефрит	ГН, связанный с инфекционным эндокардитом	IgA-доминантный ГН, связанный с инфекциями
Прогноз	Краткосрочный прогноз у детей благоприятный. В эндемичных регионах может развиваться персистирующая альбуминурия, а у взрослых – снижение рСКФ. Среди лиц пожилого возраста прогноз хуже при персистирующей альбуминурии; смертность достигает 20%	Исход благоприятный при ранней диагностике и начале лечения инфекции. У большинства пациентов функция почек частично восстанавливается, однако развивается ХБП	Краткосрочный прогноз хороший при условии незамедлительной эрадикации инфекции. Некоторым пациентам может потребоваться замена клапана.	Часто требуется экстренное начало диализа. Прогноз сомнительный, исходная функция почек восстанавливается менее чем у 20% пациентов
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Применение антибиотиков для лечения фоновой инфекции в соответствии с локальными рекомендациями (однако это не повлияет на течение ГН при постинфекционном ГН). Антибиотики следует назначать при постстрептококковом ГН, если при посеве выделены стрептококки любой локализации. Это делается в первую очередь для предотвращения распространения инфекции в общественных местах. • Терапия отечного синдрома, гипертензии и пр., а также персистирующей протеинурии и/или прогрессирующего снижения СКФ см Главу 1. 			
	Обоснованность применения высоких доз глюкокортикоидов остается не доказанной	В большинстве случаев шунт следует заменить на другой, имеющий меньшую вероятность инфицирования. В редких случаях после удаления шунта требуется вентрикулоцистерностомия	Польза глюкокортикоидов и иммуносупрессоров не доказана и несет серьезные потенциальные риски, даже в случаях полулунного ГН	В случае тяжелого нарушения функции почек следует взвесить риски и преимущества ИС. Высок риск инфекций и глюкокортикоид-индуцированных осложнений. Роль ИС остается не доказанной, и эти препараты не следует назначать рутинно
Течение	Следует с разумной периодичностью оценивать функцию почек, уровни С3 и С4 сыворотки, анализ мочи, ОАК и протеинурию до достижения полной ремиссии или исходного состояния функции почек			
	Сохраняющееся > 12 недель снижение С3 может служить показанием к биопсии почки с целью исключения С3-ГН. Профилактика эпидемического постстрептококкового ГН может включать социальные меры и широкое применение антибиотиков в популяциях с высокой частотой инфекции, вызванной стрептококком серогруппы А и чесоткой	Роль ПР3-АНЦА, выявляемых у некоторых пациентов, неясна, требуется наблюдение. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1–S276.	Прогноз благоприятный, если возбудитель установлен, и проведена незамедлительная эрадикация.	Прогноз для восстановления функции почек плохой, особенно у пациентов с диабетом.

Глава 7: Гломерулонефрит, связанный с инфекциями

7.2.2 ГН, связанный с инфицированием вирусом гепатита В (ВГВ)

Практический совет 7.2.2.3.2: Иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид или ритуксимаб, могут усилить репликацию ВГВ, у пациентов с ГН и репликативной ВГВ-инфекцией, не получающих противовирусного лечения, их применения следует избегать

Практический совет 7.2.2.4.1: Следует избегать применения ритуксимаба и циклофосфамида у пациентов с наличием ВГВ-инфекции и анти-PLA2R-медиированной МН до тех пор, пока на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов не будет достигнута устойчивая вирусологическая ремиссия

7.2.3 ГН, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

Практический совет 7.2.3.3.1: Решение о необходимости применения глюкокортикоидов в качестве дополнительной терапии при ВИЧ-АН должно приниматься индивидуально, поскольку соотношение риска и пользы в отдалённом периоде остается неясным

Глава 8: Иммуноглобулин- и комплемент-медиированные гломерулярные заболевания с мембранопрролиферативным профилем повреждения



<p>Медиированные иммуноглобулинами и иммунными комплексами</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов антиген-антитело в результате инфекций <ul style="list-style-type: none"> • Вирусные: гепатит С (включая HCV-ассоциированную смешанную криоглобулинемию), гепатит В • Бактериальные: эндокардит, инфицированные вентрикуло-атриальные шунты, висцеральные абсцессы, проказа, менингококковый менингит • Протозойные и другие: малярия, микопlasма, шистосомоз, лейшманиоз, филяриоз, гистоплазмоз <input type="checkbox"/> Отложение иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях <ul style="list-style-type: none"> • СКВ • Синдром Шегрена • Ревматоидный артрит • Смешанное заболевание соединительной ткани <input type="checkbox"/> Отложение моноклональных Ig при плазмоклеточных и В-клеточных заболеваниях <input type="checkbox"/> Фибриллярный гломерулонефрит <input type="checkbox"/> Идиопатический <ul style="list-style-type: none"> • Исключены все вышеуказанные причины
<p>Комплемент-медиированные</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> C3 гломерулонефрит и C3 DDD <ul style="list-style-type: none"> • Мутации регуляторных белков: CFH, CFI, CFHR5 • Мутации факторов комплемента: C3 • Антитела к факторам комплемента: C3, C4 и C5 нефритические факторы • Антитела к регуляторным белкам: CFH, CFI, CHB <input type="checkbox"/> C4 гломерулонефриты и C4 DDD
<p>МПГН без иммунных комплексов и без депозитов комплемента</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Фаза репарации после ГУС/ТПП • Антифосфолипидный (антикардиолипиновый) синдром • ROEMS синдром • Лучевой нефрит • Нефропатия, ассоциированная с трансплантацией костного мозга • Лекарственные тромботические микроангиопатии • Ассоциированный с серповидно клеточной анемией и полицитемией • Дисфибриногенемия и другие про-тромботические состояния • Дефицит антитрипсина

Практический совет 8.1.1: Обследуйте пациентов с иммунокомплексным ГН (ИКГН) для выявления основного заболевания

Практический совет 8.1.2: Обследуйте пациентов с ГН и депозитами моноклональных иммуноглобулинов на гемобластозы

Практический совет 8.1.3: Если при интенсивном обследовании не выявлена этиология заболевания, лежащего в основе развития ИКГН, проведите исследования для выявления дисрегуляции комплемента и возможных факторов, вызывающих эту дисрегуляцию

Практический совет 8.1.4: Исключите ГН, связанный с инфекциями или постинфекционный ГН прежде чем устанавливать диагноз С3 гломерулопатии (С3-Г)

Практический совет 8.1.5: Обследуйте на наличие моноклональных белков пациентов с С3-Г, впервые диагностированным в возрасте ≥ 50

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Практический совет 8.2.1.1: Если причина ИКГН установлена, первоначальные подходы к лечению должны быть направлены на основной патологический процесс

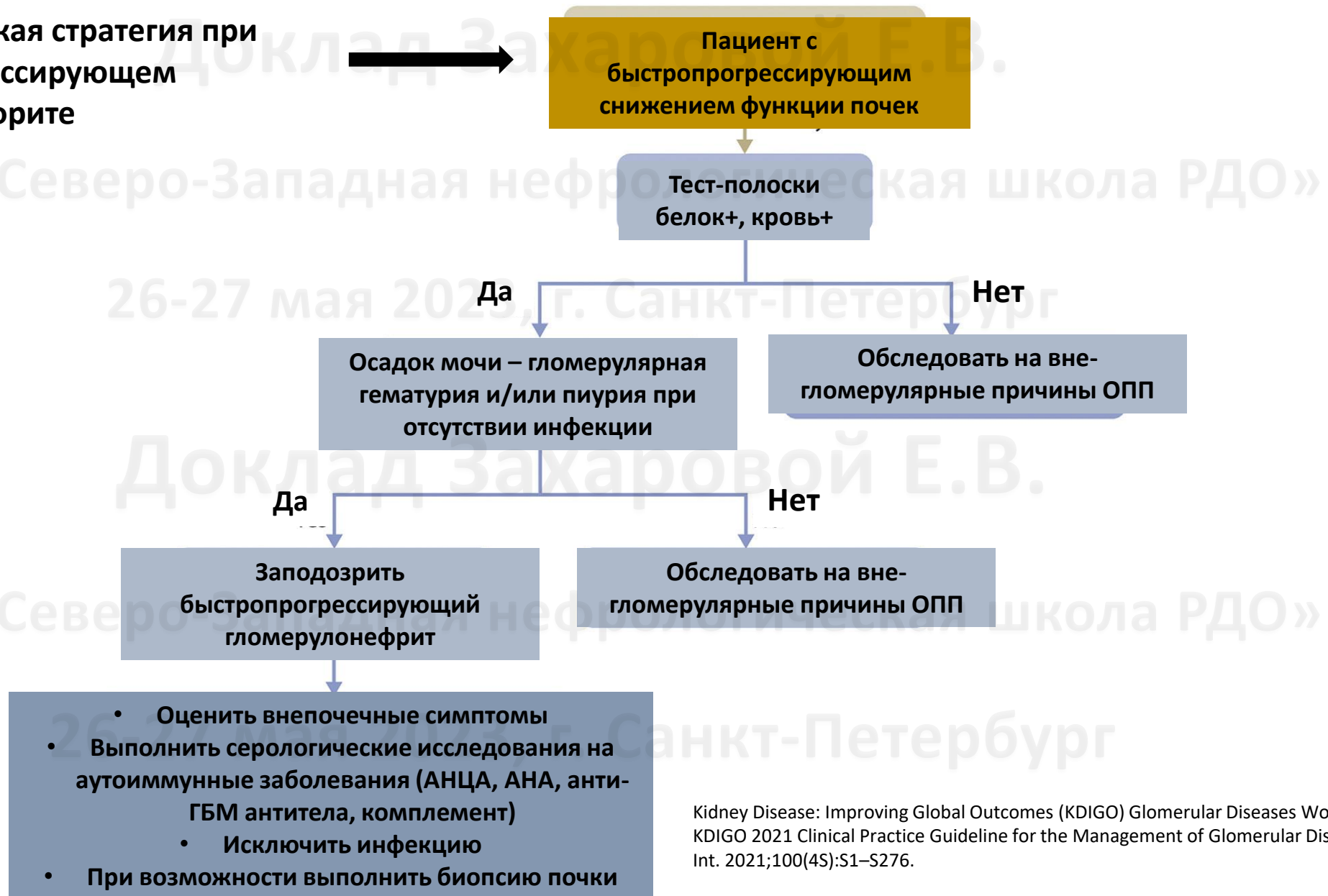
Практический совет 8.2.1.2: Вялотекущий ИКГН, будь то идиопатический или обусловленный первичным заболеванием, лучше всего вести на поддерживающей терапии, применение иммуносупрессии следует рассматривать с осторожностью

Практический совет 8.2.1.3: Для пациентов с идиопатическим ИКГН, протеинурией <3.5 г/сутки, отсутствием нефротического синдрома и нормальной рСКФ мы предлагаем поддерживающую терапию только ингибиторами РАС

Практический совет 8.2.1.7: Для большинства пациентов с идиопатическим ИКГН и рСКФ <30 мл/мин на 1.73 м², используйте только поддерживающую терапию

Глава 9: Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААН)

Диагностическая стратегия при быстро прогрессирующем гломерулонефрите



- Оценить внепочечные симптомы
- Выполнить серологические исследования на аутоиммунные заболевания (АНЦА, АНА, анти-ГБМ антитела, комплемент)
 - Исключить инфекцию
- При возможности выполнить биопсию почки

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276.

Практический совет 9.3.1.5: У диализ-зависимых пациентов без внепочечных проявлений заболевания следует прекратить иммуносупрессивную терапию через 3 месяца

Глава 11: Гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ)

Рекомендация 11.2.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом и глюкокортикоидами в комбинации с плазмаферезом всем пациентам с анти-ГБМ ГН, **кроме тех, кто являются диализ-зависимыми на момент установления диагноза, у кого по данным исследования адекватного биопсийного материала выявлены полулуния в 100% клубочков или глобальный гломерулосклероз в >50% клубочков и у кого нет легочного кровотечения**

Практический совет 11.2.4: При анти-ГБМ болезни не требуется поддерживающая терапия

Минимизация побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией

<p>Практический совет 1.13.1 Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает непосредственные осложнения основного заболевания</p>	<ul style="list-style-type: none">• Интенсивность индукционной терапии обусловлена тяжестью клинических симптомов и типом гломерулонефрита• Для определения безопасных доз необходимо принимать в внимание уровень СКФ
<p>Практический совет 1.13.2 Выберите режим лечения гломерулонефрита, который предотвращает прогрессирование заболевания</p>	<ul style="list-style-type: none">• Не при всех формах гломерулонефрита возможно достижение полной клинической ремиссии• Для предотвращения или замедления прогрессирования хронической болезни почек могут потребоваться длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов• Снижение протеинурии является суррогатной конечной точкой при лечении гломерулонефритов
<p>Практический совет 1.13.3 Выберите режим лечения гломерулонефрита, который минимизирует опасные побочные эффекты иммуносупрессии</p>	<ul style="list-style-type: none">• Информировать пациентов о побочных эффектах лекарственных препаратов (непосредственных и отдаленных)• Учитывайте точку зрения пациента и рассматривайте возможность принятия совместного решения• Осуществляйте скрининг латентных инфекций, если это оправданно клинически, до начала использования определенного протокола иммуносупрессии• Мониторите терапевтические концентрации препаратов, если к тому имеются клинические показания• Назначайте профилактику специфических побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов• Проводите оценку статуса вакцинации и при необходимости повторяйте вакцинацию• Предлагайте пациентам меры сохранения репродуктивной способности, если это показано• Осуществляете мониторинг онкопатологии и инфекций• Длительная иммуносупрессия или повторные курсы иммуносупрессантов ассоциированы с накоплением токсических эффектов лекарственных препаратов с течением времени

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!