

Общие принципы и нерешенные вопросы в лечении IgA нефропатии

XXII Международная школа-семинар по нефрологии

Санкт-Петербург

28 мая 2023

Е.В. Захарова

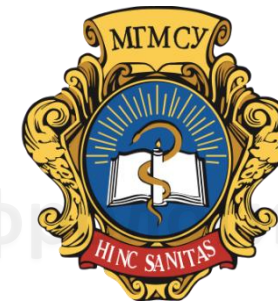
Доклад Захаровой Е.В.

XXII Международная школа-семинар по нефрологии

Раскрытие конфликта интересов –
конфликт интересов отсутствует

28 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Захаровой Е.В.



XXII Международная школа-семинар по нефрологии

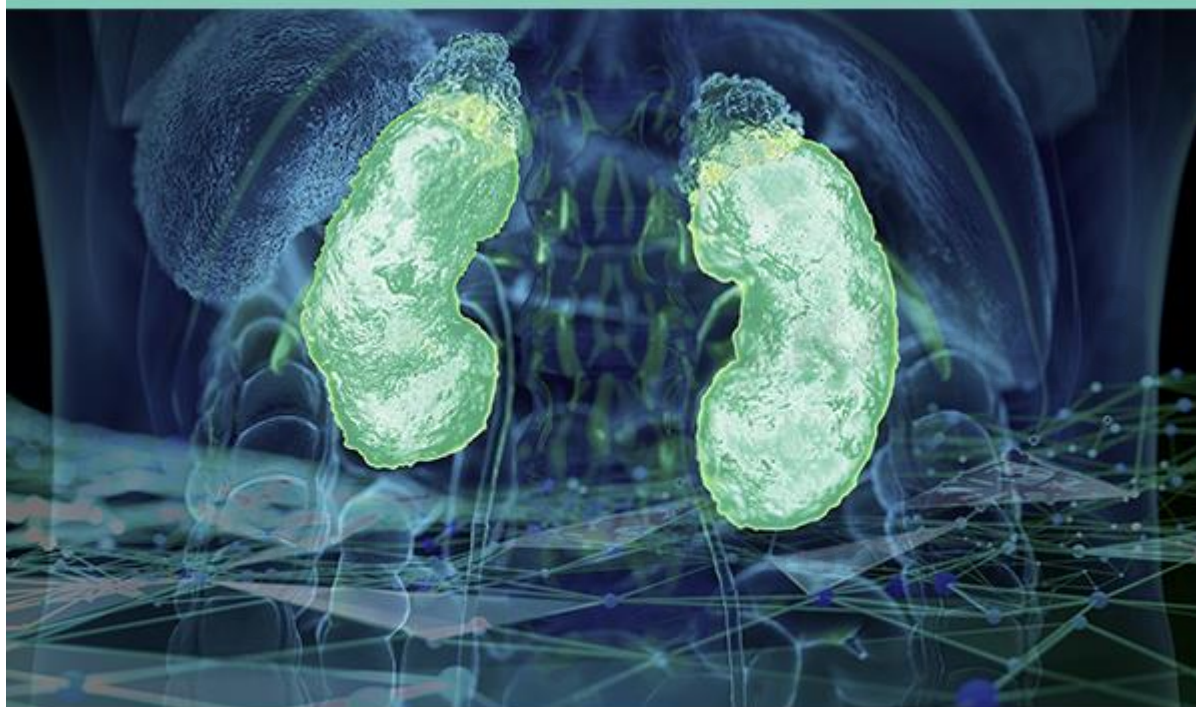
28 мая 2023, г. Санкт-Петербург



Актуальность проблемы

Achieving Success in IgAN & FSGS: Expert Insights on Current and Future Therapies

June 17, 2023 | 01:30 p.m. - 02:30 p.m. CEST



This satellite symposium at the ERA Congress in Milan, Italy will examine case-based vignettes to evaluate strategies for the treatment of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). An expert panel will discuss:

- The value of lowering proteinuria in patients with IgAN and FSGS
- Practical applications of key clinical trial data
- Emerging therapies and novel mechanisms for IgAN and FSGS

[Learn More](#)

The Global Kidney Academy Team

PROVIDED BY:



28 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Глава 2: Иммуноглобулин А-нефропатия / Иммуноглобулин А-васкулит

Иммуноглобулин А-нефропатия

Практический совет 2.1.1: Рекомендации по диагностике иммуноглобулин А-нефропатии (IgA-N):

IgA-N может быть диагностирована только с помощью биопсии почки

Используйте шкалу MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/атрофия канальцев [T] и полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией

Подтвержденных диагностических биомаркеров IgA-N в сыворотке или моче нет.

Обследуйте всех пациентов с IgA-N для выявления вторичных причин

Практический совет 2.2.1: Что нужно учитывать при определении прогноза первичной IgA-N:

Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент биопсии

Международный инструмент прогнозирования IgA-N является ценным ресурсом для количественной оценки риска прогрессирования и принятия совместных с пациентами информированных решений

Рассчитайте риск с помощью QxMD

Международный инструмент прогнозирования IgA-N включает клиническую информацию на момент биопсии и не может быть использован для определения вероятного воздействия какой-либо конкретной схемы лечения

Не существует валидированных прогностических биомаркеров IgA-N в сыворотке или моче, кроме рСКФ и протеинурии

Расчетная СКФ на момент биопсии	мл/мин/1.73м ²
Систолическое артериальное давление на момент биопсии	мм рт. ст.
Диастолическое артериальное давление на момент биопсии	мм рт. ст.
Протеинурия на момент биопсии	г/сутки
Возраст на момент биопсии	лет
Раса/этническая принадлежность	
Европеоидная	
Китайская	
Японская	
Другая	
Использование ингибиторов АПФ на момент биопсии	
Да	
Нет	
M по шкале MEST	
E по шкале MEST	
S по шкале MEST	
T по шкале MEST	
Использование иммуносупрессантов до выполнения биопсии	
Да	
Нет	

Рисунок 20. Элементы, включенные в Международный инструмент прогнозирования IgA-H

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

- **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-Н
- **Особые формы IgA-Н: депозиты IgA при болезни минимальных изменений (БМИ), IgA-Н с острым повреждением почек (ОПП) и IgA-Н с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) могут потребовать немедленного специального лечения**

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

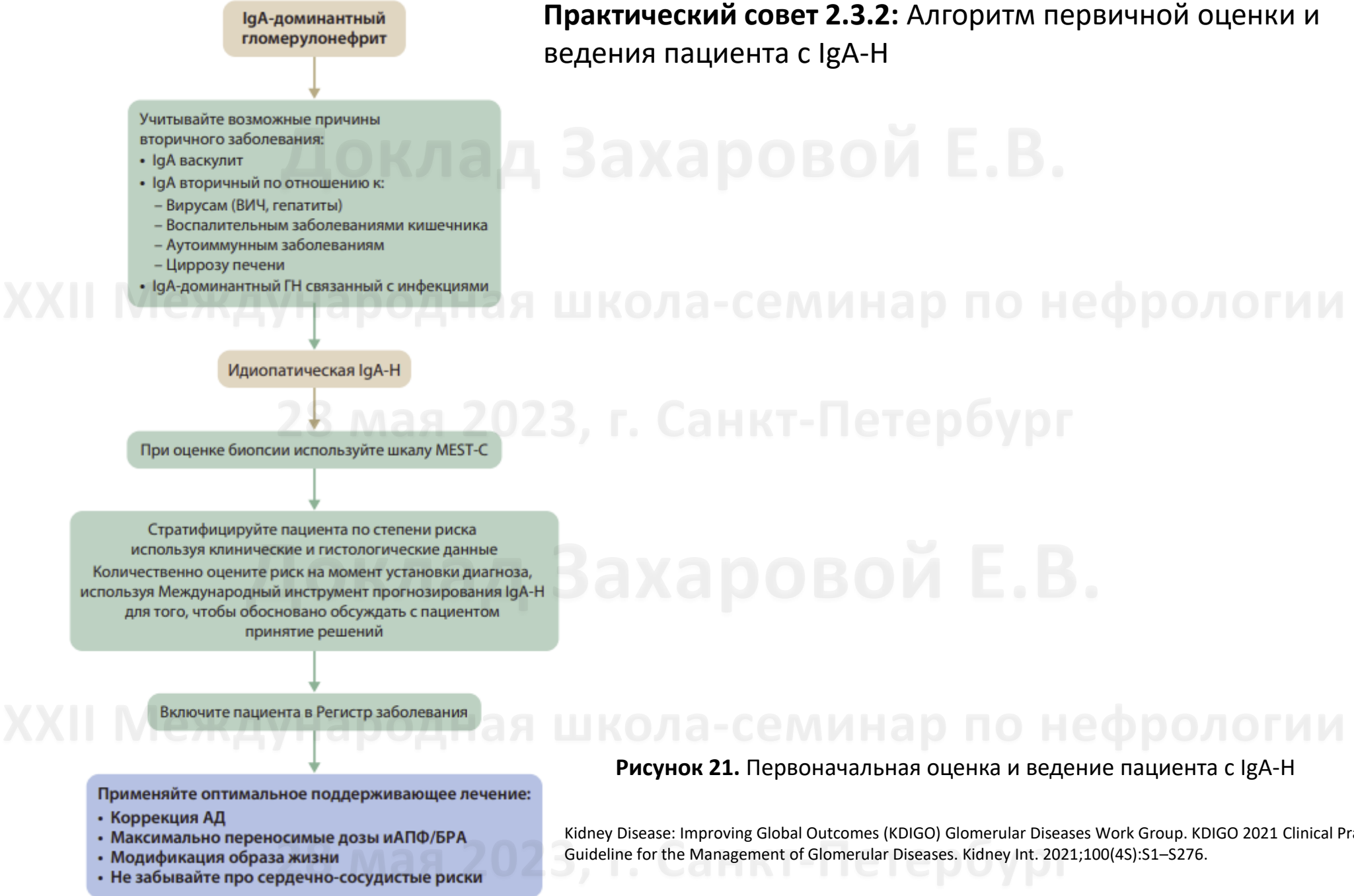


Рисунок 21. Первоначальная оценка и ведение пациента с IgA-Н

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.

Доклад Захаровой Е.В.

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)

Доклад Захаровой Е.В.

XXII Международная школа-семинар по нефрологии

28 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Практический совет 2.3.1.1: Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-Н и высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию:

- Высокий риск прогрессирования при IgA-Н в настоящее время определяется как протеинурия $>0,75-1$ г/сут, которая сохраняется несмотря на проведение оптимальной поддерживающей терапии в течение ≥ 90 дней
- **Иммуносупрессивные препараты следует рассматривать как вариант лечения только у тех пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию**
- Ввиду сохраняющейся неопределенности в отношении безопасности и эффективности существующих вариантов иммуносупрессивного лечения, всем пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию, должна быть предоставлена возможность участия в клинических исследованиях
- **Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества применения каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ <50 мл/мин на $1,73$ м²**
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости применения иммуносупрессии при IgA-Н
- **Не было получено достаточно доказательств в поддержку принятия решения о лечении на основе наличия выявленных при биопсии почки полулуний и их количестве**
- Международный инструмент прогнозирования IgA-Н не может быть использован для определения вероятного влияния какой-либо конкретной схемы лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска у каждого пациента, поскольку решения относительно иммуносупрессии могут измениться.

Практический совет 2.3.1.2: Снижение протеинурии до уровня менее 1 г/сут является суррогатным маркером улучшения почечных исходов при IgA-Н, и снижение до уровня менее 1 г/сут является обоснованной целью лечения

Рекомендация 2.3.1.1: Мы предлагаем рассмотреть возможность назначения 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии пациентам, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию. **Значимый риск лекарственной токсичности необходимо обсудить со всеми пациентами, особенно с теми, у кого рСКФ <50 мл/мин на 1,73 м² (2B)**

Исследование	Препарат	Стартовая доза	Длительность применения высокой дозы	Снижение	Общая длительность
TESTING [1]	Метилпреднизолон	0,6-0,8 мг/кг/сутки (на усмотрение исследователя), с округлением до дозы, кратной 4 мг Максимально 48 мг/сутки	2 месяца	По 8 мг в месяц	6-8 месяцев
Manno [2]	Преднизон	1мг/кг/сутки, максимально 75 мг/сутки	2 месяца	По 0,2 мг/кг в месяц	6 месяцев
Lv [3]	Преднизон	0,8-1 мг/кг/сутки	8 недель	По 5-10 мг/сутки каждые 2 недели	6 месяцев

Рисунок 22. Глюкокортикоидные схемы, используемые в клинических исследованиях IgA-Н, где применялся единый подход к блокаде ренин-ангиотензиновой системы

Практический совет 2.3.1.3: Применение глюкокортикоидов при IgA-Н:

- **Клинические преимущества глюкокортикоидов при IgA-Н не установлены, и их следует назначать с особой осторожностью и полностью избегать в ситуациях, перечисленных на Рисунке ниже**
- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для определения времени начала любой терапии глюкокортикоидами.
- Нет данных, подтверждающих эффективность или меньшую токсичность альтернирующих режимов приема глюкокортикоидов или протоколов со сниженной дозой.
- Если лечение глюкокортикоидами проводится (доза в эквиваленте преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг/сут), необходимо проводить профилактику *пневмоцистной* пневмонии наряду с гастропротекцией и профилактикой остеопороза в соответствии с местными рекомендациями

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

Рисунок 23. Ситуации, когда следует избегать приема глюкокортикоидов или применять их с большой осторожностью

Практический совет 2.3.1.4: Ведение пациентов с IgA-Н, у которых сохраняется высокий риск прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии



Рисунок 24. Ведение пациентов с IgA-Н, которые остаются в группе высокого риска прогрессирования после максимальной поддерживающей терапии

Практический совет 2.3.1.5: Другие фармакологические методы лечения, исследованные при IgA-Н

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни при монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстро прогрессирующей IgA-Н
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир нужно дать советы в отношении доз и конкретных рецептов, использованных в опубликованных клинических исследованиях, которых сообщалось об его эффективности
Микофенолата мофетил (ММФ)	Китайские пациенты У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов, ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В единственном РКИ, проведенном в Китае, ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов оказался не хуже, чем стандартные дозы глюкокортикоидов для лечения IgA-Н с пролиферативными гистологическими изменениями (Е или С, с некрозами или без них) по данным биопсии, и протеинурией > 1 г/сутки. При комбинированной терапии было меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами
	Не китайские пациенты Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В РКИ ММФ у не китайских пациентов не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ
Гидроксихлорохин	Китайские пациенты У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75-3,5 г/сутки несмотря на терапию иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо
	Не китайские пациенты Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Гидроксихлорохин не исследовали у не китайских пациентов

Рисунок 25. Другие фармакологические методы лечения, оцененные при IgA-Н

Практический совет 2.3.1.6: Тонзиллэктомия при IgA-Н:

- Тонзиллэктомия не должна использоваться в качестве метода лечения IgA-Н у пациентов европеоидной расы
- Тонзиллэктомия предлагается в некоторых национальных руководствах по лечению рецидивирующего тонзиллита у пациентов с IgA-Н
- Многочисленные исследования, проведенные в Японии, показали улучшение почечной выживаемости и частичную или полную ремиссию гематурии и протеинурии после изолированной тонзиллэктомии или тонзиллэктомии в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами

	Японцы с IgA-Н	Китайцы с IgA-Н	Европеоиды с IgA-Н
Клиническая практика	Применяется рутинно (часто вместе с пульсами глюкокортикоидов)	Рутинно не применяется	Не применяется
Примечания	Многочисленные когортные исследования [1-5], включая крупное ретроспективное исследование с псевдорандомизацией [5] показали улучшение почечной выживаемости после тонзиллэктомии. Единственное РКИ не выявило различий в рСКФ к 1 году при сравнении тонзиллэктомии и тонзиллэктомии вместе с пульсами глюкокортикоидов, и в этом исследовании не представлены данные об отдаленных результатах [6].	Несовпадающие результаты небольших ретроспективных когортных исследований и одного небольшого одноцентрового РКИ	Очень мало доступных данных для этой популяции. Доступные же данные не подтверждают эффективность тонзиллэктомии при лечении IgA-Н у пациентов европеоидной расы

Рисунок 26. Применение тонзиллэктомии в качестве лечения IgA-Н по регионам мира

Практический совет 2.4.1: IgA-Н с нефротическим синдромом:

- В редких случаях у пациентов с IgA-Н наблюдается нефротический синдром (включая отеки в сочетании с гипоальбуминемией и протеинурией нефротического уровня $>3,5$ г/сут)
- **В этих случаях депозиты IgA в мезангии могут быть ассоциированы с светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей БМИ**
- Неясно, является ли это специфическим подоцитопатическим вариантом IgA-Н или же речь идет о БМИ у пациента с IgA-Н
- **Пациенты, у которых при биопсии почки выявлены депозиты IgA в мезангии и светооптические и электронно-микроскопические признаки, соответствующие БМИ, должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по БМИ**
- Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при биопсии почки обнаружены сопутствующие признаки мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МезПГН), должны получать такое же лечение, как и пациенты с высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию
- **Протеинурия нефротического уровня без нефротического синдрома также может наблюдаться при IgA-Н, и это обычно отражает сопутствующий вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) (например, вследствие ожирения или неконтролируемой гипертензии) или развитие выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза**

Практический совет 2.4.2: IgA-Н с ОПП:

- ОПП может возникать у пациентов с IgA-Н в контексте тяжелой макрогематурии, обычно ассоциированной с инфекцией верхних дыхательных путей. Выполнение повторной биопсии почки следует рассмотреть у тех пациентов, у которых не наблюдается улучшения функции почек в течение 2 недель после прекращения гематурии. **Немедленное начало лечения ОПП с макрогематурией должно быть сосредоточено на поддерживающей терапии ОПП.**
- ОПП также может быть первым проявлением *de novo* IgA-Н, либо развиться при естественном течении IgA-Н с БПГН и образованием большого количества полулуний, обычно при отсутствии макрогематурии. **При отсутствии макрогематурии, а также при исключении других причин БПГН (например, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, васкулит, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране, и обратимых причин (например, токсичность лекарственных препаратов, распространенные причины пре- и пост-ренального ОПП), биопсия почки должна быть проведена безотлагательно.**

Практический совет 2.4.3: IgA-Н с БПГН:

- Быстропрогрессирующая IgA-Н определяется как снижение рСКФ на $\geq 50\%$ в течение ≤ 3 месяцев, если при этом были исключены другие причины БПГН (например, ААВ, анти-ГБМ-болезнь) и обратимые причины (например, лекарственная токсичность, распространенные пре- и пост-ренальные причины)
- В этих случаях необходима биопсия почки, которая обычно выявляет мезангиальную и эндокапиллярную гиперклеточность, а также высокую долю клубочков с полулуниями и очаговым некрозом
- Наличие полулуний при биопсии почки при отсутствии сопутствующего изменения уровня креатинина в сыворотке крови (СКр) не указывает на наличие быстро прогрессирующей IgA-Н; но этим пациентам требуется тщательное наблюдение, чтобы обеспечить быстрое выявление любого снижения СКФ. Если это происходит, можно рассмотреть возможность повторной биопсии почки
- **Пациентам с быстро прогрессирующей IgA-Н следует предложить лечение циклофосфамидом и глюкокортикоидами в соответствии с рекомендациями по ААВ**
- Профилактические меры, которые должны сопровождать иммуносупрессию, обсуждаются в Главе 1
- **Не было получено достаточно доказательств в поддержку применения ритуксимаба для лечения быстропрогрессирующей IgA-Н**

Иммуноглобулин А-вакулит

Практический совет 2.5.1: Что нужно учитывать при диагностике иммуноглобулин А васкулита (IgA-V):

- В отличие от детей, не существует согласованных на международном уровне критериев для диагностики IgA-V у взрослых, при этом клинический диагноз IgA-V часто ставится на основе критериев, описанных для детей
- У взрослых с васкулитной сыпью, типичной для IgA-V, должна быть выполнена биопсия почки при наличии признаков, соответствующих персистирующему и/или значимому нефриту, БПГН, протеинурии >1 г/сут и/или нарушении функции почек
- **Обследуйте всех пациентов с IgA-V для выявления вторичных причин.**
- **Обследуйте всех взрослых пациентов с IgA-V для выявления злокачественных новообразований, скрининг следует проводить с учетом возраста и пола**

Практический совет 2.2.1: Что следует учитывать при прогнозировании первичного IgA-V:

- Ретроспективные данные из ограниченного числа небольших регистров выявили следующие предикторы неблагоприятных почечных исходов у взрослых пациентов с IgA-V: неконтролируемая артериальная гипертензия и выраженность протеинурии на момент появления симптомов, а также артериальная гипертензия и средние значения протеинурии за время наблюдения
- Оксфордская классификация не прошла валидацию для IgA-V
- Международный инструмент прогнозирования IgA-N не предназначен для прогнозирования при IgA-V

Рекомендация 2.7.1.1: Мы не рекомендуем использовать глюкокортикоиды для профилактики нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-V (1B)

Практический совет 2.7.1.1: Что следует иметь в виду при лечении всех пациентов с IgA-V-ассоциированным нефритом (IgA-V-N) без БПГН:

- 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
- Было показано, что никакие конкретные диетические вмешательства не влияют исходы при IgA-V-N
- Придерживайтесь согласованных на национальном уровне целевых показателей артериального давления. KDIGO предлагает проводить лечение до целевого уровня САД <120 мм рт. ст. при стандартном офисном измерении артериального давления
- Используйте максимально переносимые дозы иАПФ или БРА, если протеинурия >0,5 г/сут
- Предложите участие в клиническом исследовании, если таковое доступно.

Практический совет 2.7.2.1: Что следует учитывать при лечении пациентов с IgA-В-Н и высоким риском прогрессирования ХБП несмотря на максимальную поддерживающую терапию:

- Не было получено достаточно доказательств в поддержку использования шкалы MEST-C по Оксфордской классификации для оценки необходимости иммуносупрессии у пациентов с IgA-В-Н
- **Наличие полулуний при биопсии почки само по себе не является автоматическим показанием для начала иммуносупрессии**
- Со всеми пациентами, у которых рассматривается возможность иммуносупрессии, следует подробно обсудить риски и преимущества каждого препарата, указывая на то, что побочные эффекты лечения наиболее вероятны у пациентов с рСКФ <50 мл/мин на 1,73 м²
- У тех пациентов, которые хотят испробовать иммуносупрессивную терапию, лечение глюкокортикоидами проводится так, как описано выше для IgA-Н

Практический совет 2.8.1: IgA-В с БПГН:

- **Потенциальные риски и преимущества иммуносупрессии должны оцениваться на индивидуальном уровне у каждого пациента и обсуждаться с пациентом**
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны лечиться в соответствии с рекомендациями для ААВ
- **IgA-В с БПГН, а также другие варианты IgA-В-Н могут быть ассоциированы с выраженными внепочечными поражениями (легких, желудочно-кишечного тракта и кожи), что может потребовать альтернативных стратегий иммуносупрессии**
- Недостаточно данных для определения эффективности плазмафереза при IgA-В-Н с БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений описана потенциальная роль добавления плазмаобмена к глюкокортикоидной терапии для ускорения эффекта лечения у пациентов с жизнеугрожающими или орган-угрожающими внепочечными осложнениями IgA-В. Клиницистам предлагается обратиться к Руководству Американского общества афереза касательно рекомендаций по плазмаобмену при IgA-В

Is There a Role for More Intense Immunosuppression in IgA Nephropathy?

Abraham W. Aron

KIDNEY360 3: 410–412, 2022. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000512022>

Комментарий к публикации Beck N, Walz G, Schneider J: Impact of cyclophosphamide and glucocorticoid therapy in IgA nephropathy: A single-center retrospective analysis. Kidney360 3: 506–515, 2022 <https://doi.org/10.34067/KID.0006702021>

На основании представленных данных мы не можем сказать, что циклофосфамид следует поставить во главу угла при лечении всех пациентов с IgA-Н. **Самый главный урок, который мы извлекли из исследования STOP-IgAN это то, что значительную пользу может принести интенсивное поддерживающее лечение с помощью доступных и менее токсичных препаратов.** Более того, последние данные показали значительные преимущества иНГЛТ2 у пациентов с IgA-Н, и это также поддерживает наши представления о том, что имеются возможности использовать более желательные препараты до того, как станет рассматриваться иммуносупрессия.

Однако, если пациенты с высоким риском на отвечают на интенсивное поддерживающее лечение и на глюкокортикоиды, как это предлагается в недавних Рекомендациях KDIGO, данные исследования позволяют предполагать, что использование циклофосфамида может быть потенциально полезным

Взгляд экспертов в 2022 году

How I Treat IgA Nephropathy

Heather N. Reich and Jürgen Floege

CJASN 17: 1243–1246, 2022. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02710322>

Имеется важная и пока не реализованная потребность в более эффективных и безопасных методах лечения прогрессирующей IgA нефропатии. **Недавним дополнением к поддерживающей терапии стал дапаглифлозин, который заметно замедляет прогрессирование IgA-Н.** Безопасность совместного использования иНГДЛТ2 с высокими дозами кортикостероидов требует дальнейшего изучения, имея в виду потенциальный риск кетоацидоза и грибковых мочеполовых инфекций у пациентов с диабетом. Гидроксихлорохин в дозе 100–400 мг в зависимости от СКФ, также может снижать протеинурию, но длительные преимущества не известны.

Два исследования 3-й фазы оценивают влияние комбинированной блокады рецептора ангиотензина/эндотелина с помощью спарсентана (исследование PROTECT) или селективной блокады рецептора эндотелина в дополнение к блокаде РАС (исследование ALIGN). Исследование 2-й фазы, с использованием будсонида с таргетным высвобождением продемонстрировало стабилизацию рСКФ в течение одного года у пациентов с IgA-Н; исследование 3 фазы (NEFIGAN) продолжается.

Другие исследования 3-й фазы направлены на блокаду комплемента таргетными препаратами: манноз-связывающий лектиновый путь активации (препарат нарзоплимаб; исследование ARTEMIS, идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03608033) или альтернативный путь (препарат иптакопан, исследование APPLAUSE-IgAN, идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04578834)

28 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Взгляд экспертов в 2023 году

Glucocorticoids for IgA nephropathy—pro

Yue-Miao Zhang, Ji-Cheng Lv, Muh Geot Wong, Hong Zhang and Vlado Perkovic

Kidney International (2023) 103, 666–669; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.01.018>

Завершенные исследования глюкокортикоидов ясно продемонстрировали что эти препараты сохраняют функцию почек и снижают риск почечной недостаточности, и таким образом являются важным инструментом для лиц с высоким почечным риском. Равным образом теперь ясно, что эта защита осуществляется ценой риска серьезных инфекций.

Исследование TESTING продемонстрировало, что сниженные дозы глюкокортикоидов, использованные в этом исследовании были по меньшей мере так же эффективны, как полная доза, но с гораздо меньшим риском серьезных нежелательных явлений.

Возможно и дальнейшее снижение дозировок, и данные, касающиеся будесонида будут в связи с этим очень важны.

Оптимальная длительность лечения остается важным, и пока не разрешенным вопросом, большинство преимуществ 6- и 12-недельных режимов лечения проявляется достаточно рано, и не ясно, приведут ли более продолжительные режимы лечения к лучшим отдаленным исходам.

Тот же вопрос касается и длительных эффектов потенциально более специфичных таргетных иммуномодулирующих методов лечения. Исследования таргетных анти-B-клеточных препаратов и средств, влияющих на каскад комплемента, в настоящее время продолжают, и выглядят многообещающими. Предстоит определить, будут ли эти препараты иметь такие же преимущества при меньшем риске побочных эффектов.

Мы в разгаре золотого века получения доказательств по поводу лечения IgA-N. Имеются возможности поддерживающей терапии, определенно позволяющие защищать почки (контроль АД, ингибиторы РАС и НГЛТ2), другие пока изучаются (антагонисты эндотелина).

Для глюкокортикоидов мы также имеем доказанные преимущества в отношении защиты почек, ГКС воздействуют на патогенез и стало быть, могут и должны быть предложены пациентам с IgA-N и риском прогрессирования.

Многообещающими являются более специфичные и тем самым потенциально более безопасные иммуномодуляторы, но это пока не доказано, результаты нескольких проводимых исследований ожилаются с большим интересом.

First do no harm: systemic glucocorticoids should not be used for the treatment of progressive IgA nephropathy

Chee Kay Cheung and Jonathan Barratt

Kidney International (2023) 103, 669–673; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.034>

В настоящее время разработано множество препаратов, направленных на различные звенья патогенеза IgA-N, включая модуляторы и ингибиторы иммунной системы слизистых оболочек, сигнального пути рецептора эндотелина, цитокинов, связанные с выживаемостью В-клеток, и активации комплемента

17 декабря 2021 FDA официально одобрило Нефекон (Targeyo) – капсулы с замедленным высвобождением будесонида для снижения протеинурии у взрослых пациентов с IgA-N и риском быстрого прогрессирования заболевания. Этот препарат первый, специально одобренный для лечения IgAN.

Ряд других препаратов вероятно будет одобрен в ближайшие годы. **Заявка на одобрение FDA была подана в марте 2022 года на препарат спарсентан для лечения IgA-N.** Кроме того, ингибиторы НГЛТ2 одобрены во многих странах для использования при ХБП, включая и пациентов с IgA-N.

Принимая во внимание общее направление избегать при гломерулярных заболеваниях лечения глюкокортикоидами в связи с их признанным высоко-токсичным профилем, недостаток доказательств в пользу благоприятного и устойчивого соотношения риск-польза при IgA-N, и большим количеством многообещающих разработанных новых препаратов, мы должны в настоящее время сосредоточить наше внимание на развитии новых методов лечения, специфически направленных на патогенез этого заболевания. Никогда еще у нефрологов и пациентов не было столь благоприятного времени для участия в хорошо спланированных клинических исследованиях для получения твердой доказательной базы безопасного и эффективного лечения IgA-N.

Взгляд экспертов в 2023 году

IgA nephropathy and glucocorticoids—a limbo dance?

Brad H. Rovin

Kidney International (2023) 103, 673;

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.01.017>



В этом номере *Kidney International* представлены аргументы за и против использования системных глюкокортикоидов в лечении IgA нефропатии с вероятностью прогрессирования.

Использование иммуномодуляторов при IgA-Н имеет смысл. Иммунная система, особенно иммунная система слизистых оболочек, вовлечена в патогенез заболевания. Иммунные депозиты накапливаются в мезангии, и определенно активируют иммуновоспалительные механизмы, включая комплемент, что ведет к повреждению почек, последующему образованию рубцов и часто – к прогрессированию хронического повреждения. В рамках этого механистического представления, хотя IgA-Н определенно является иммунным заболеванием, но не представляется особенно воспалительным заболеванием.

Zhang и соавторы представляют веские аргументы, что ГКС эффективны при IgA-Н. **ГКС являются иммуномодуляторами, а в высоких дозах обладают противовоспалительными свойствами, но при заболевании, которое является «слабо- или умеренно-воспалительным» высокие дозы ГКС могут не требоваться. В самом деле, исследование TESTING показало, что низкие дозы преднизолона были так же эффективны, как высокие.**

Но Cheung и Barratt возражают, что даже умеренные дозы системных ГКС дают побочные эффекты, хотя и менее выраженные, чем это свойственно высоким дозам. **Более того, они справедливо указывают, что IgA-Н хроническое заболевание, с весьма вероятным усилением «активности» после прекращения терапии системными ГКС. Повторные курсы или продолжительное использование даже умеренных доз системных ГКС нежелательно.**

Было показано, что Нефекон, специальная кишечно-растворимая форма будесонида, эффективен при IgA-Н. Применение Нефекона приводит к очень низкому системному воздействию ГКС, постулируется что он работает в основном местно, на уровне иммунной системы кишечника - на ранних этапах патогенеза IgA-Н. При минимальных системных эффектах ГКС, можно себе представить, что если для контроля над IgA-Н потребуются повторные курсы лечения, Нефекон будет хорошо переносимым препаратом.

Несмотря на все противоречия, участники дебатов согласны с тем, что необходим холистический подход к ведению IgA-Н, направленный на патогенез, воспаление, фиброз; что ряд продолжающихся исследований изучает возможности воздействия без применения системных ГКС; и что применение наивозможно низких доз ГКС является критически важной целью.

В декабре 2022 года была подана заявка, в феврале 2023 года препарат спарсентан одобрен FDA

Доклад Захаровой Е.В.



TRAVERE™

THE THERAPEUTICS

Traverse Therapeutics Announces FDA Accelerated Approval of FILSPARI™ (sparsentan), the First and Only Non-immunosuppressive Therapy for the Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy

February 17, 2023

First single molecule Dual Endothelin Angiotensin Receptor Antagonist (DEARA) approved for use in patients with IgA nephropathy (IgAN)

Interim results from the ongoing Phase 3 PROTECT head-to-head trial demonstrated a rapid, sustained and clinically meaningful reduction in proteinuria vs. active control, irbesartan

Доклад Захаровой Е.В.

XXII Международная школа-семинар по нефрологии

28 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial

JAMA Netw Open. 2023;6(2):e2254054. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.54054

JAMA Network | **Open**

RCT: Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy

POPULATION

94 Males, 76 Females



Patients with immunoglobulin A (IgA) nephropathy with proteinuria ≥ 0.75 g/d
Mean age, 36.6 y

INTERVENTION

170 Patients randomized



85 Supportive care (SC) group

Blockade of renin-angiotensin system with losartan, blood pressure control, lifestyle change, and statin as needed

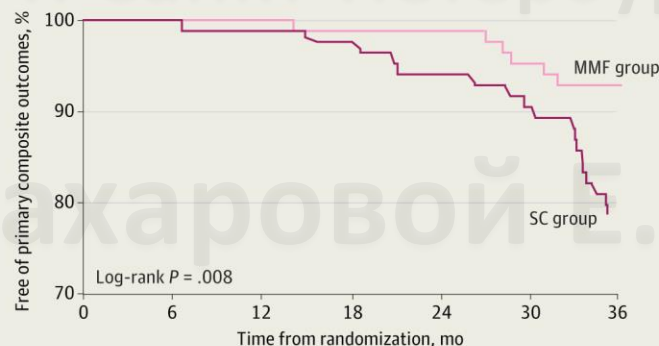


85 Mycophenolate mofetil (MMF) and SC

SC with oral MMF at 1.5 g/d for 12 mo, then 0.75 to 1.0 g/d for >6 mo

FINDINGS

Addition of MMF to SC, compared with SC alone, significantly reduced the risk of the primary composite outcome and delayed the progression of CKD



Composite kidney outcome,

MMF group vs SC group:

7.1% vs 21.2%
aHR, 0.23; 95% CI, 0.09-0.63; $P < .001$

Progression of CKD, MMF group vs SC group:

8.2% vs 27.1%
aHR, 0.23; 95% CI, 0.10-0.57; $P < .001$

SETTINGS / LOCATIONS



1 Kidney center in China

PRIMARY OUTCOME

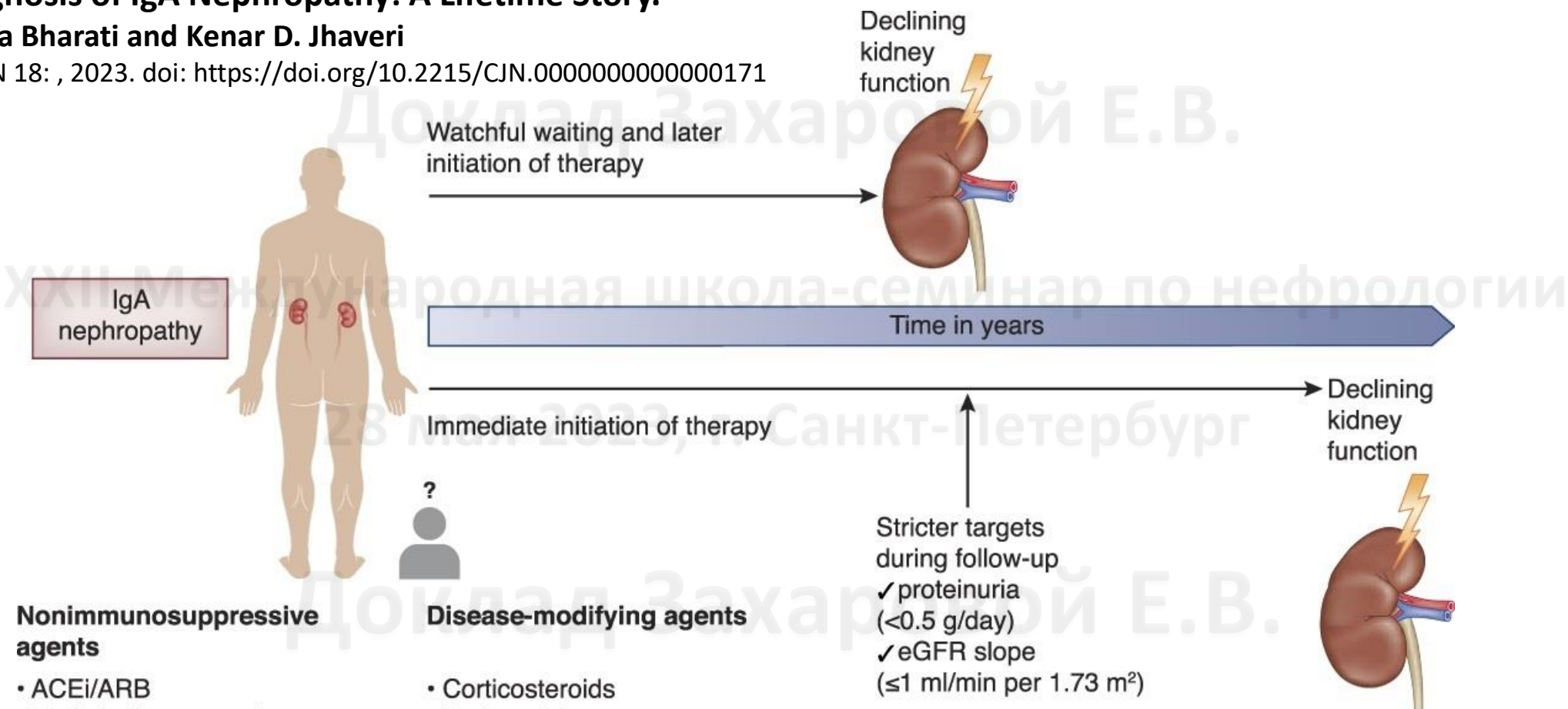
A composite of doubling of serum creatinine, end-stage kidney disease (dialysis, transplant, kidney failure without kidney replacement therapy), or death due to kidney or cardiovascular cause, and progression of chronic kidney disease (CKD)

Добавление ММФ к стандарту лечения по сравнению только со стандартным лечением значительно снижало риск первичного композитного исхода (удвоение СКр, почечная недостаточность, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин, и прогрессирование ХБП) и замедляло прогрессирование ХБП

Prognosis of IgA Nephropathy: A Lifetime Story.

Joyita Bharati and Kenar D. Jhaveri

CJASN 18: , 2023. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000171>



Nonimmunosuppressive agents

- ACEi/ARB
- Endothelin antagonists
- SGLT2i

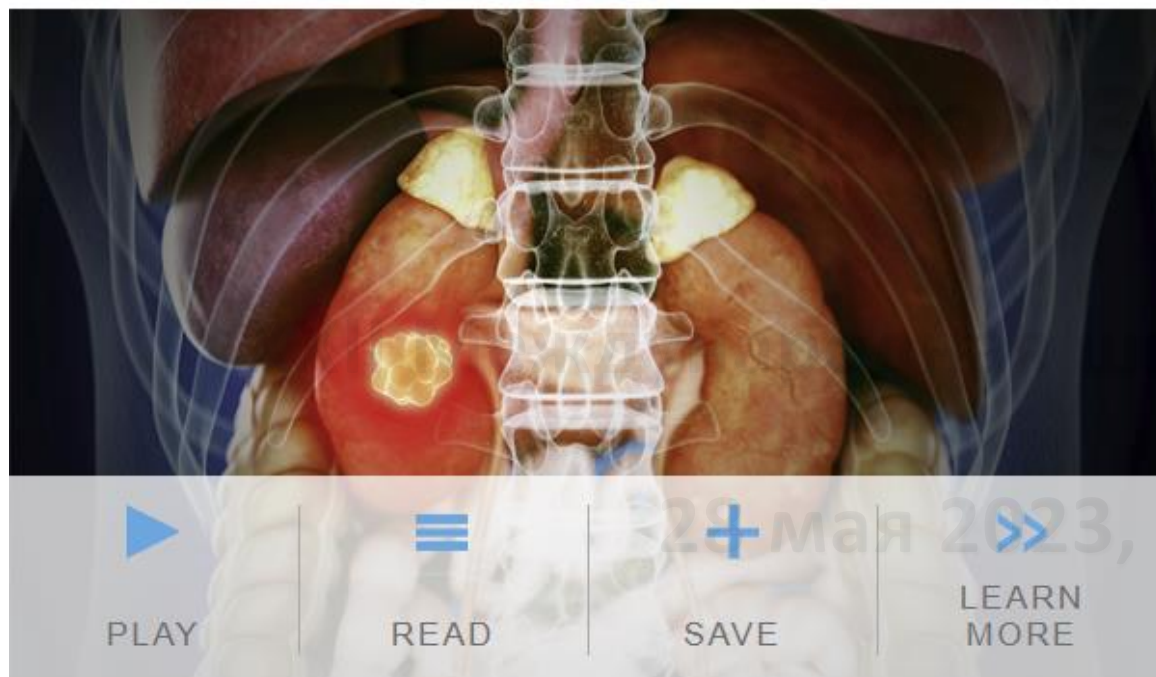
Disease-modifying agents

- Corticosteroids
- Budesonide
- MMF
- Complement inhibition*
- APRIL inhibition*
- Others (ongoing clinical trials)

Выбор нового, более агрессивного подхода, а не общепринятого либерального подхода к лечению IgA нефропатии, может помочь избежать развития почечной недостаточности в течение жизни пациента (с учетом ее ожидаемой продолжительности)

*Проводятся клинические исследования, препараты еще не одобрены

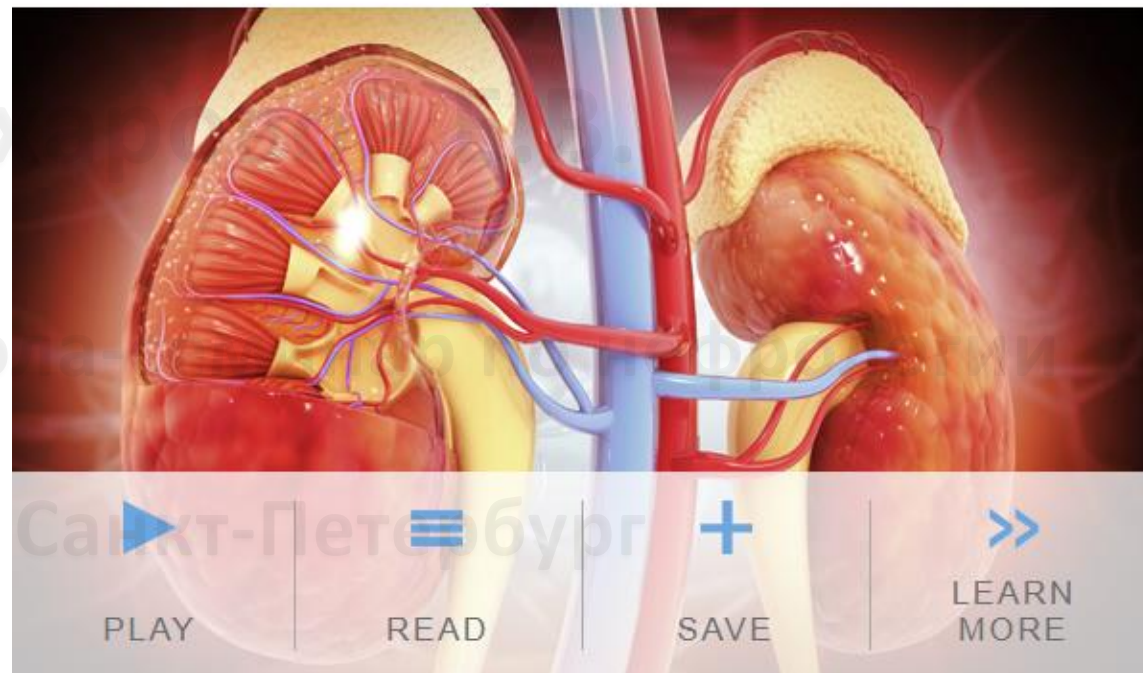
Taking a Deep Dive into the Pathophysiology of IgA Nephropathy



GUEST

Jonathan Barratt, PhD, FRCP

Exploring the APRIL Pathways in IgA Nephropathy



GUEST

Jonathan Barratt, PhD, FRCP

THIS PROGRAM DISCUSSES:

- The fundamental abnormality of immunoglobulin A nephropathy (IgAN)
- How IgA deposits trigger upregulation of the endothelin cascade and activation of endothelin receptors
- How activation of the endothelin receptors leads to progressive loss of kidney function in patients with IgAN

THIS PROGRAM DISCUSSES:

- The role of APRIL, a cytokine, in the pathophysiology of immunoglobulin A nephropathy (IgAN)
- Research that shows how changes in the genetics of the APRIL system are related to an increased risk of developing IgAN
- Why targeting APRIL signaling may be a clear therapeutic choice for IgAN management

Реальная клиническая практика

Пациент 2000 г.р.

- До 14 лет сведений о патологии в анализах мочи нет, отеки, макрогематурию отрицает
- В 2014г выявлен изолированный мочевого синдром
- В 2015г протеинурия 5 г/л, без отеков, АД 150/100 мм рт. ст.
- Терапия преднизолоном 1 мг/кг/сутки – без эффекта
- В 2015г выполнена биопсия почки №1 – IgA нефропатия с картиной МезПГН и вторичным ФСГС; в интерстиции массивные очаги фиброза, при ЭМ – распластывание малых отростков подоцитов.
- Терапия микофенолатом натрия 1440 мг/сутки в течение 2 лет, протеинурия 2,0-5,0г/сутки, общий белок 52г/л
- В 2017г микофенолат натрия отменен, назначен циклоспорин А 200 мг/сутки, протеинурия через 6 месяцев 1,0 г/сутки, креатинин крови 111мкмоль/л
- Терапия циклоспорином А в течение 2 лет в дозе 150-100 мг/сутки, концентрация ниже целевого диапазона
- В 2019г протеинурия 2,5 г/сутки, креатинин 105мкмоль/л, общий белок 57г/л, концентрация ЦсА С0 71 пг/мл.
- В 2019г выполнена биопсия почки №2 - IgA нефропатия с картиной МезПГН и вторичным ФСГС, ИФТА 15%
- Назначены ингибиторы РАС в максимально переносимой дозе, рекомендовано снижение дозы ЦсА до полной отмены
- В 2020г протеинурия 0,9г/сутки, общий белок 73 г/л, креатинин 112мкмоль/л
- 2021-2022 –креатинин крови 159-151-134-122-172 мкмоль/л, с апреля 2022г к терапии добавлен дапаглифлозин
- Май 2023г. – протеинурия 2,7г/л, креатинин 210 мкмоль/л, общий белок 62г/л

Резюме: 9 лет с момента выявления заболевания, 5 лет иммуносупрессии, 3 года максимальной поддерживающей терапии, итог – ХБП С3б стадии у пациента 23 лет

ТАНЦУЕМ ЛИМБО?



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!