

XV

-

Опыт анти-В-клеточной терапии мембранозной нефропатии

XV

-

Бирюкова Л.С., Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Томилина Н.А.

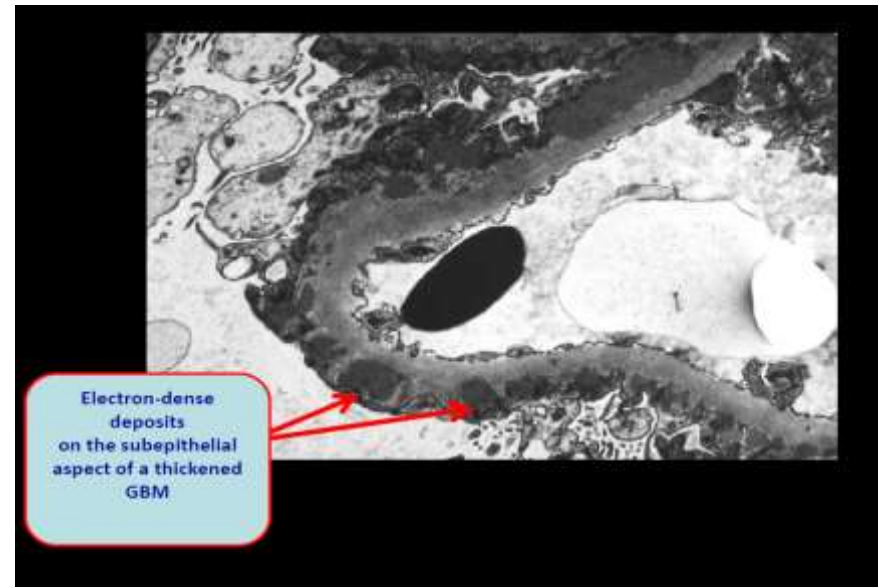
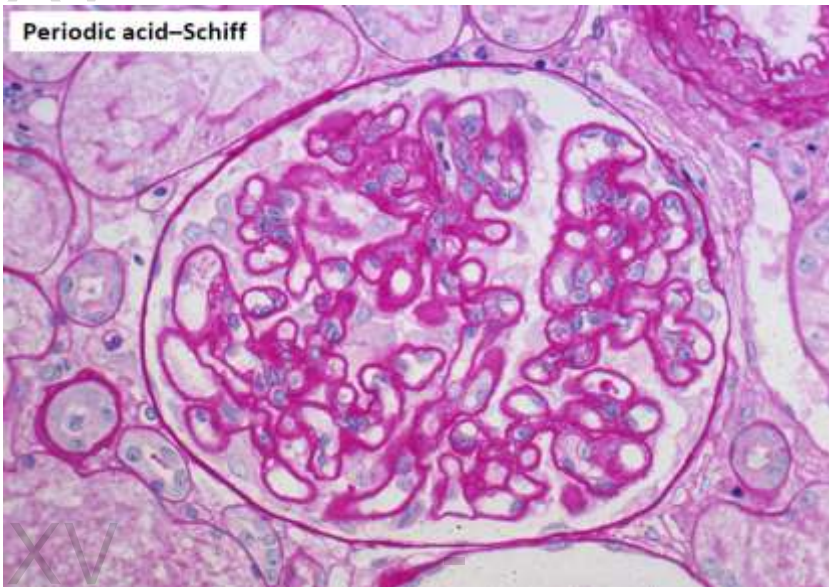
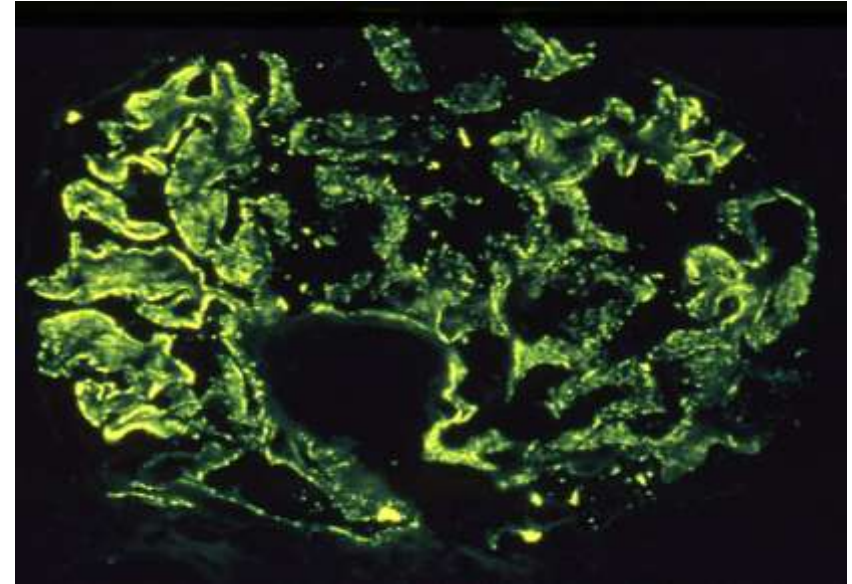
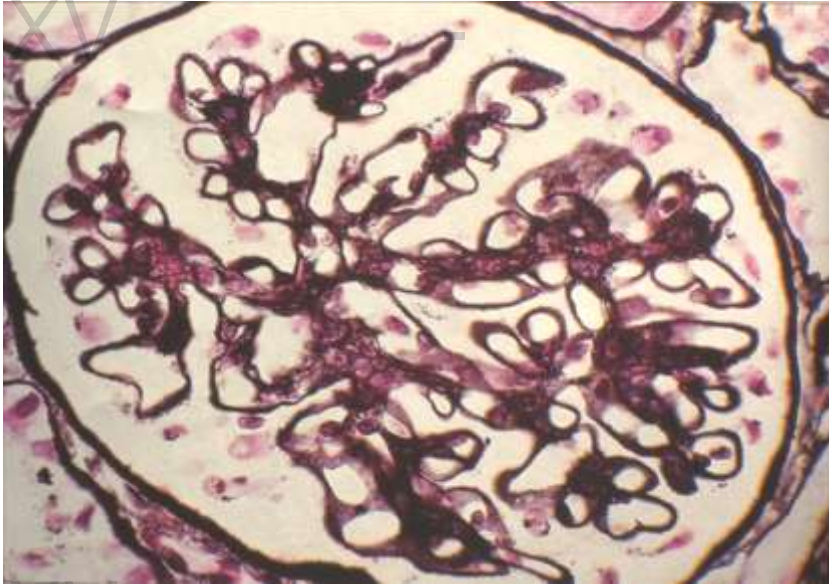
Кафедра нефрологии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

XV

-

С-Петербург, 2016

Мембранозный гломерулонефрит



Нефротический синдром у взрослых

XV

-

Причины НС	%	Спонтанные ремиссии	Пол/возраст
Минимальные изменения	15%		
ФСГС	25-30%	1.5-3.0%	М
МГН	15-40%	30%	М/старше 50 лет
МКГН	10%	5-6%	М/моложе 30 лет
Амилоидоз	10%		
Диабетическая нефропатия	10%		

Распространенность ИНС - 30-50 /млн/год

Мембранозный гломерулонефрит

XV

-

■ Идиопатический (70%)

■ Вторичный (30%)

- иммунные нарушения при СКВ, РА, псориаз, С-м Шегрена, тиреоидит, саркоидоз

XV

- злокачественные новообразования: почка, легкие, лейкозы, толстая кишка

- инфекции: гепатит В, реже – гепатит С

- лекарства: пенициламин, золото, НПВС, каптоприл

- другие причины : диабет , серповидноклеточная анемия

XV

-

XV Течение МГН

Стабильная протеинурия и функция - 30%

**Ремиссия спонтанная
в течение 5 лет - 5-30%**

Рецидив в АТП - 10%

XV **Прогрессирование до ХПН - 30%**

тХПН у 14% больных к 5 годам болезни,

у 35 % - к 10 годам

у 41 % - 15 годам

XV

Почечная выживаемость при МГН

XV

при естественном течении

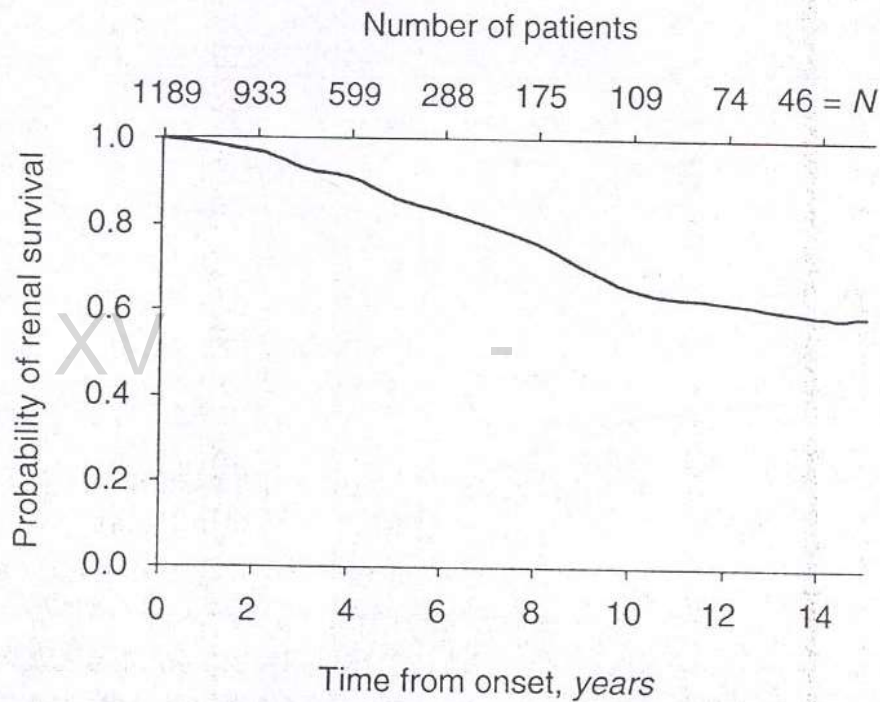


Fig. 1. Probability of renal survival from a pooled analysis of all 32 studies (reproduced with permission from the National Kidney Foundation) [20].

при различной выраженности протеинурии

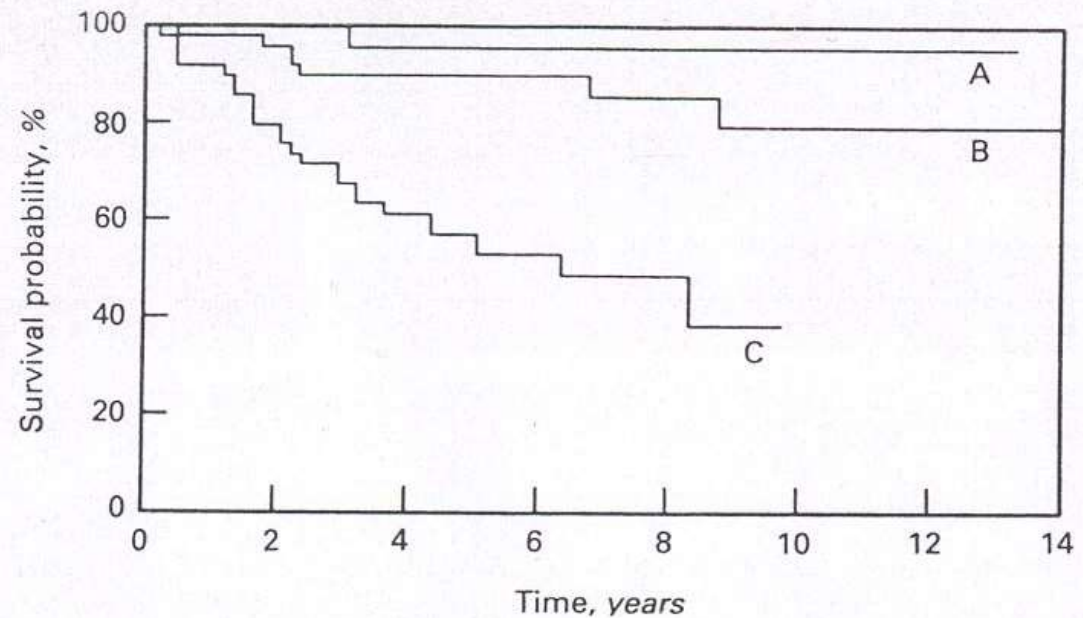


Fig. 4. Probability of surviving without developing end-stage renal disease according to baseline proteinuria: group A, 24 patients, 0-3.4 g/24 hr; group B, 73 patients, 3.5-10 g/24 hr; and group C, 43 patients, 10 or more g/24 hr ($P < 0.0001$). A vs. B (NS), A vs. C ($P < 0.001$), and B vs. C ($P < 0.0001$).

XV

XV Алгоритм терапии МГН (KDIGO 2012)

РИСК НИЗКИЙ

протеинурия
менее 4г\сут

$P_{cr} = N$

диета, иАПФ/БРА

контроль АД

РИСК СРЕДНИЙ

протеинурия
4 – 8г\сут

$P_{cr} = N$

диета, иАПФ/БРА

контроль АД

КС изолированно
не эффективны

КС + Ц

(схема Ponticelli)

Циклоспорин

Ритуксимаб

РИСК ВЫСОКИЙ

протеинурия
более 8г\сут

повышение P_{cr}

диета, иАПФ/БРА,

контроль АД

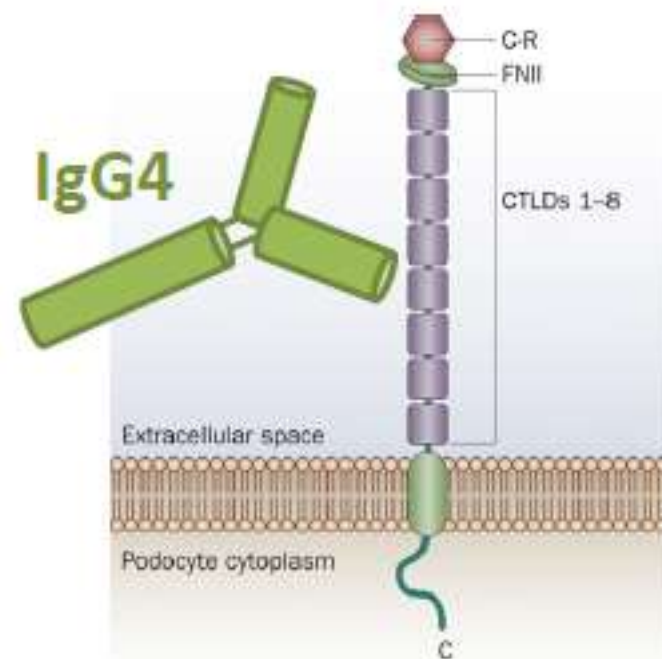
Циклоспорин 3- 5мг\кг
КС + Ц

Ритуксимаб

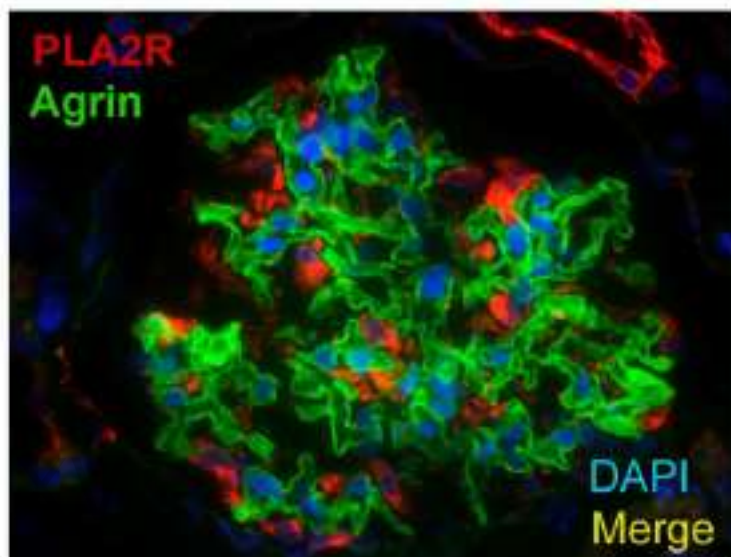
Phospholipase A2 Receptor

XV

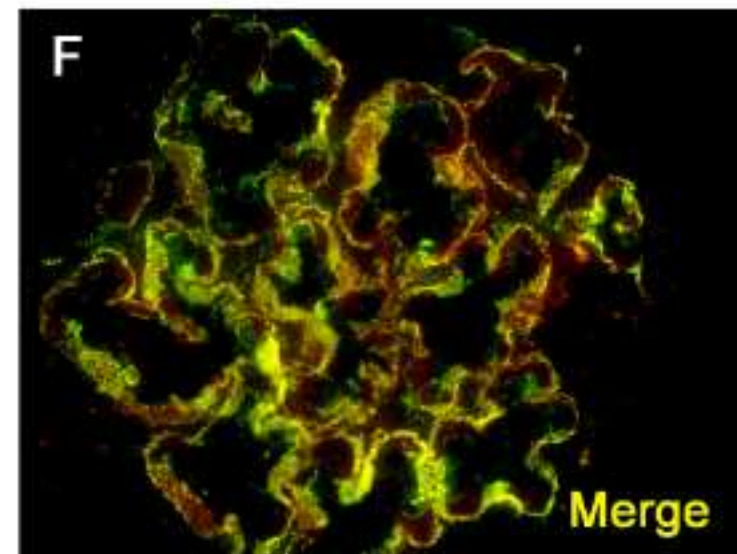
- 185-kD glycoprotein present on **normal podocytes**
- Found in **immune deposits** of patients with idiopathic MN
- PLA2R and IgG4 **co-localize** on biopsy specimens from pts with idiopathic MN in a typical granular pattern
- *~70-80% of patients with idiopathic, but not secondary, MN have antibodies against PLA₂R*



XV

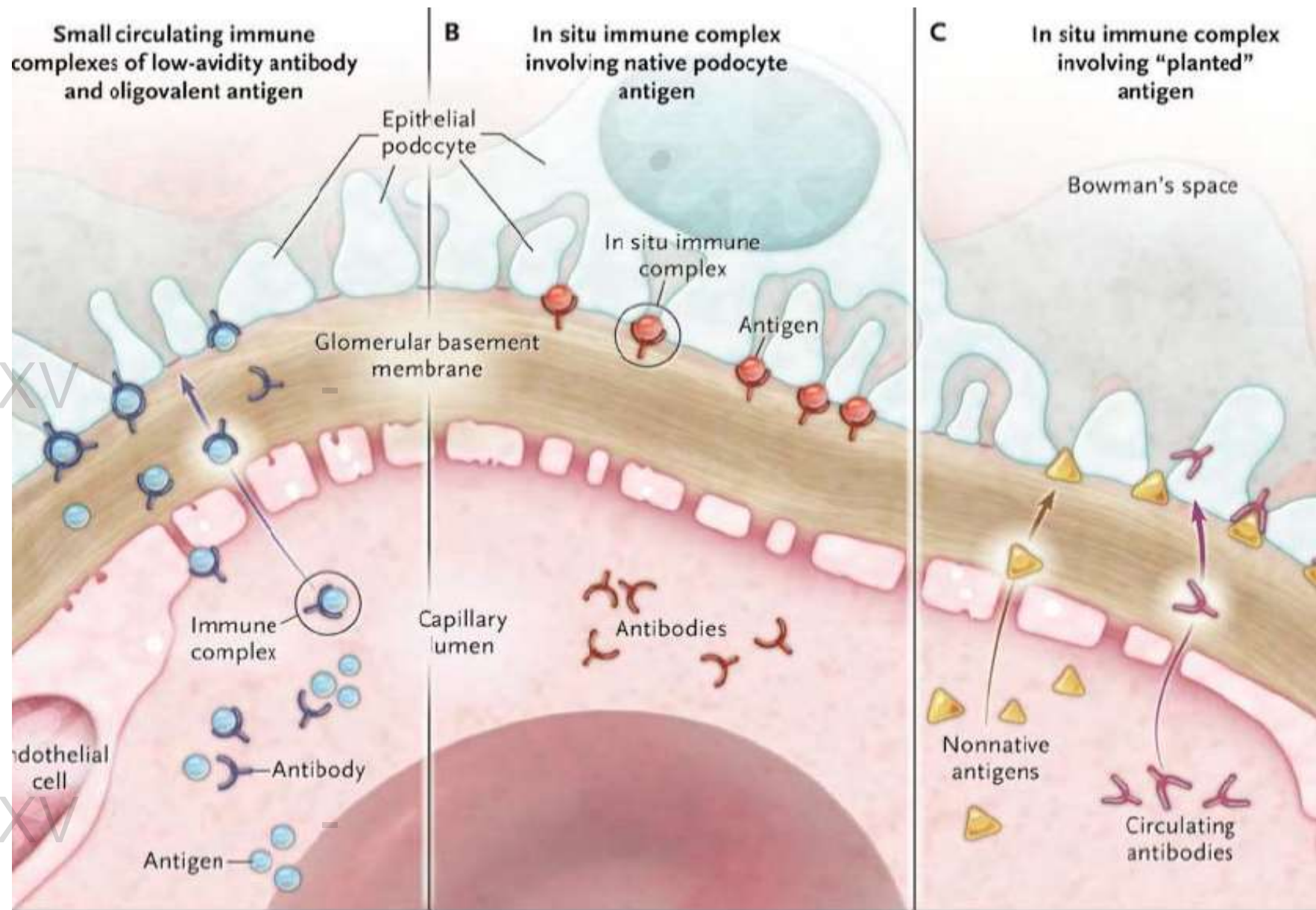


+ anti-PLA₂R
antibodies



Патофизиология

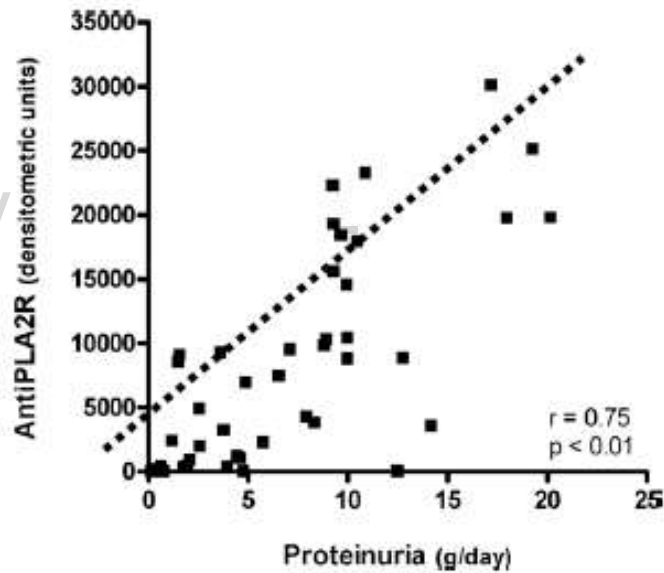
XV



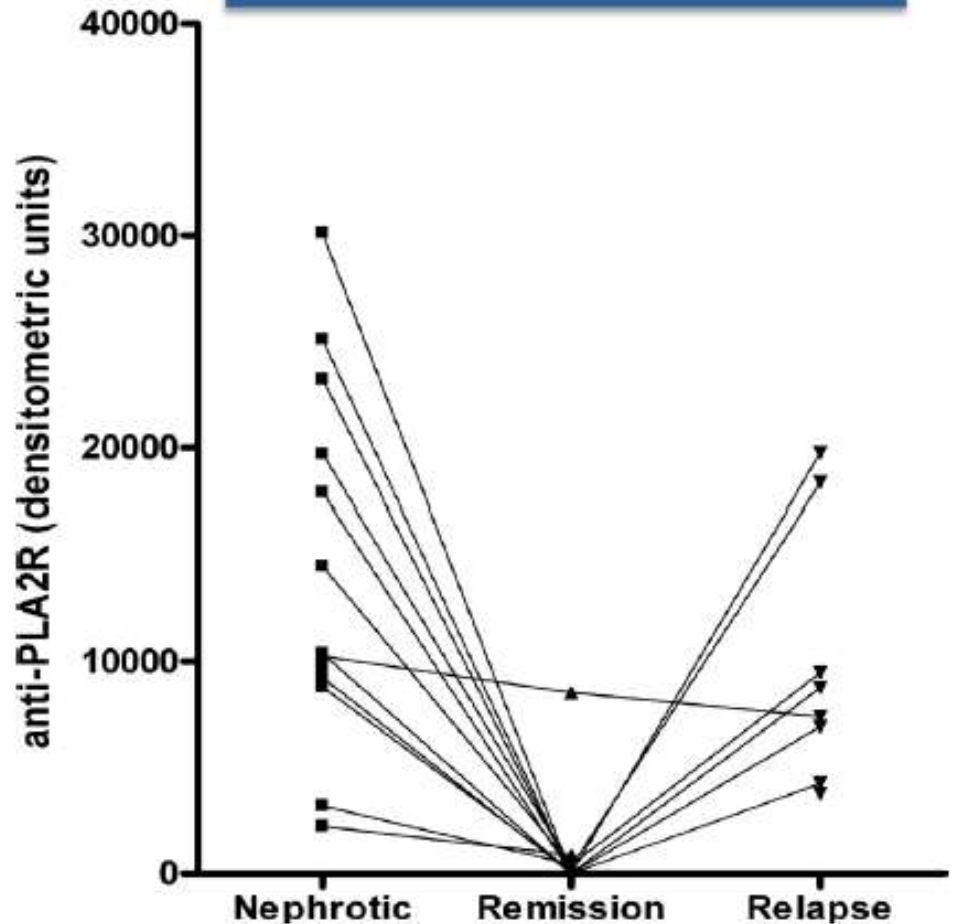
XV

Anti-PLA₂R level correlates with disease activity in idiopathic MC

AntiPLA2R and proteinuria



AntiPLA2R and Remission status

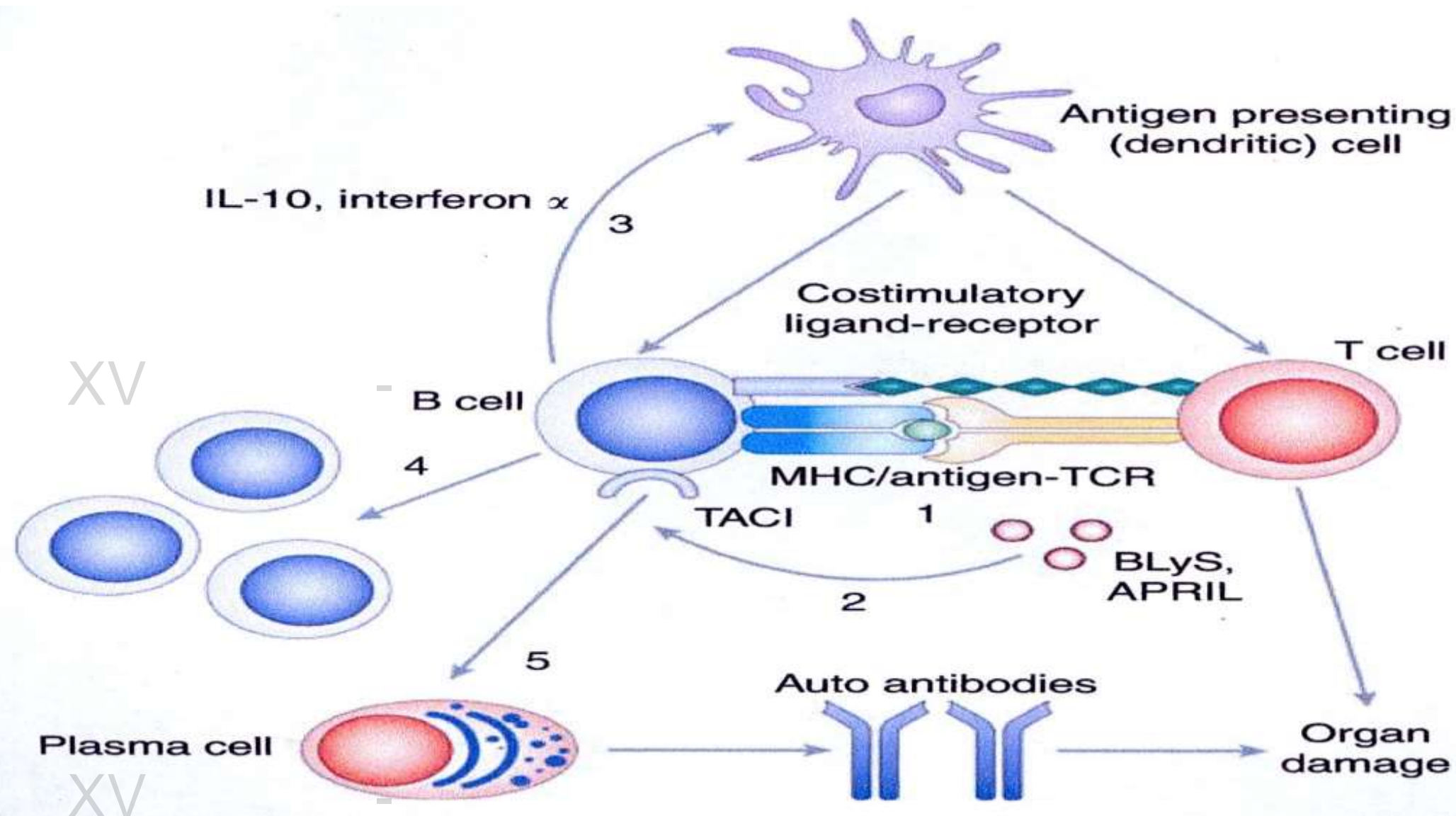


XV

XV

Роль В -лимфоцита при аутоиммунных заболеваниях

XV

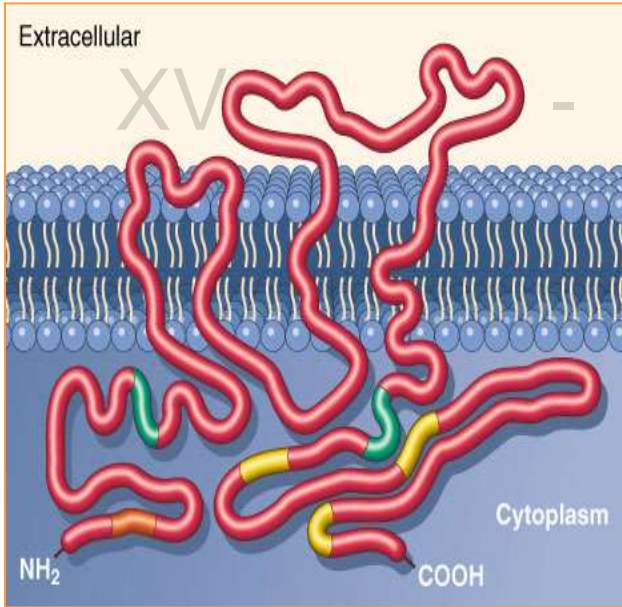


XV

XV

Ритуксимаб (RTX)

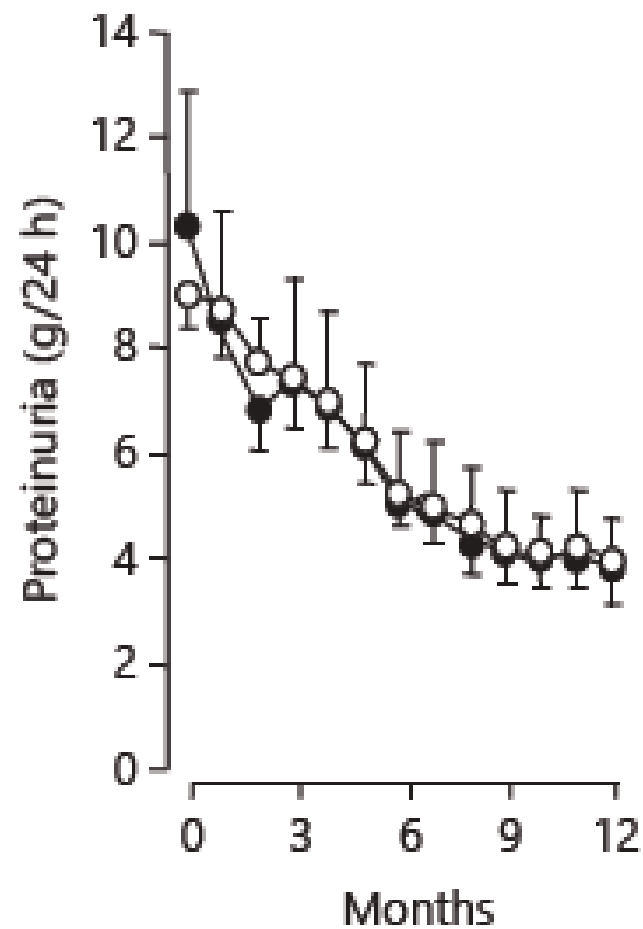
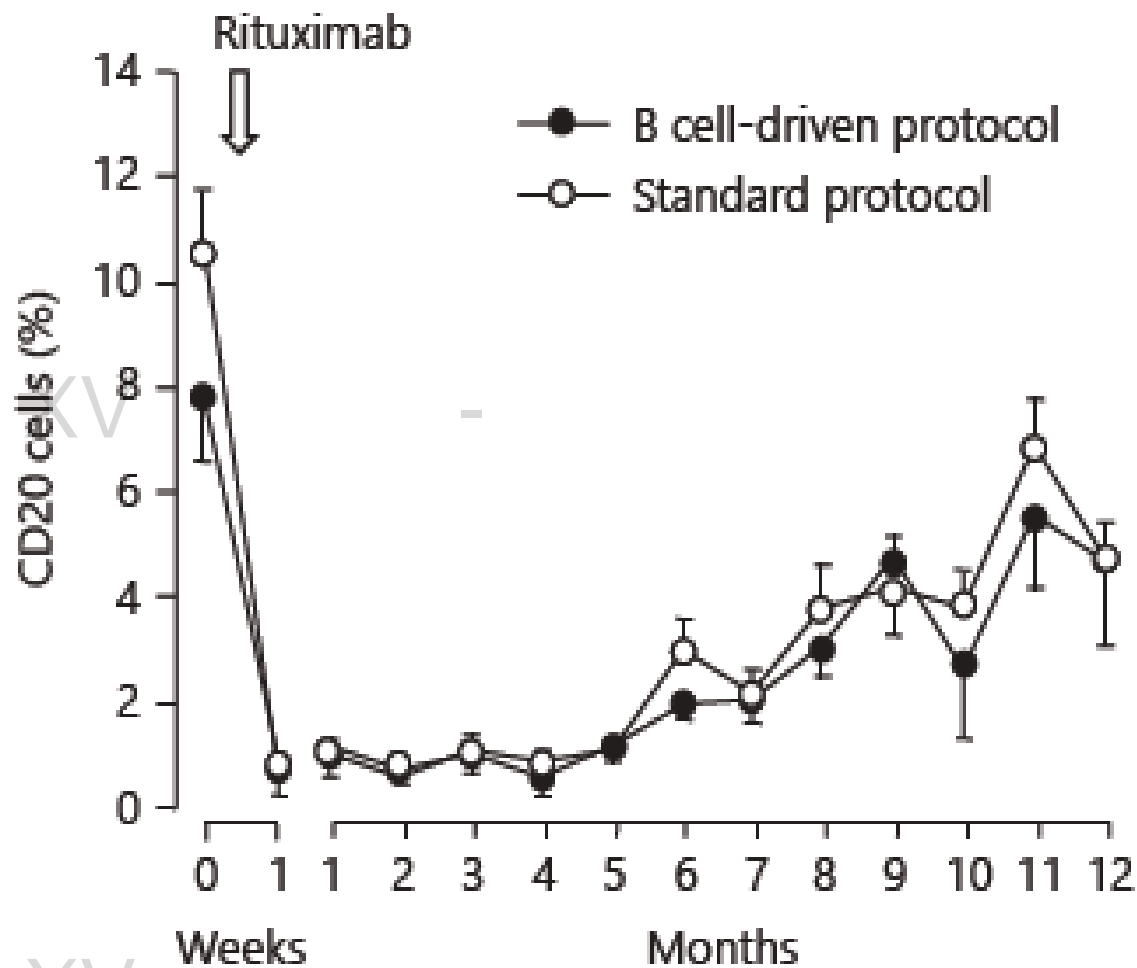
- ❑ Химерические моноклональные антитела IgG1, ингибирующие CD20-медирированную пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов
- ❑ Мощная специфическая анти-В-клеточная терапия
- ❑ Может заменить более токсичные препараты
- ❑ Обладает хорошим профилем безопасности
- ❑ Лицензирован для лечения НХЛ, РА
- ❑ В 2011г. лицензирован для лечения АНЦА-васкулитов в США
- ❑ В 2013г. лицензирован для лечения АНЦА-васкулитов в России



XV

XV

Количество циркулирующих В клеток и протеинурия до и после введения RTX



Результаты терапии ритуксимабом МГН

показатель	Remuzzi G. et al., 2002	Ruggenenti P. et al., 2012, 2015	Fervenza P.S. Cattran D., 2011	Fervenza P.S. Cattran D. 2014
количество	8	100	15	20
м/ж		72/ 28	13/ 2	17/ 3
Rtx, мг/м ² /нед		375 N 1/4	1000 N2	375 N4
Длит наблюд мес		31	12	24
Сут ПУ г/сут	8,4	9.1 (5.8;12.8)	13±5.7	11.9±4.9
Ремиссии %	62	65	53	80
Рецидив %		25		5
Прогрессир %		4	15	4

Rituximab in Primary Membranous Nephropathy

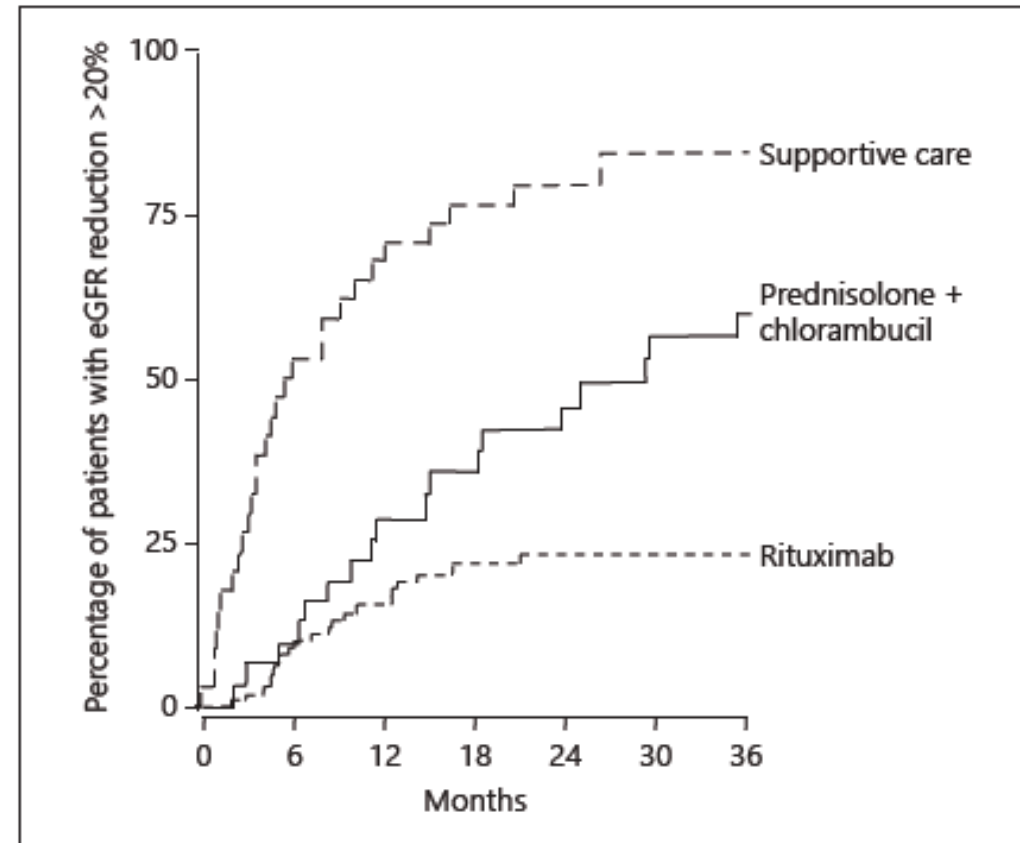
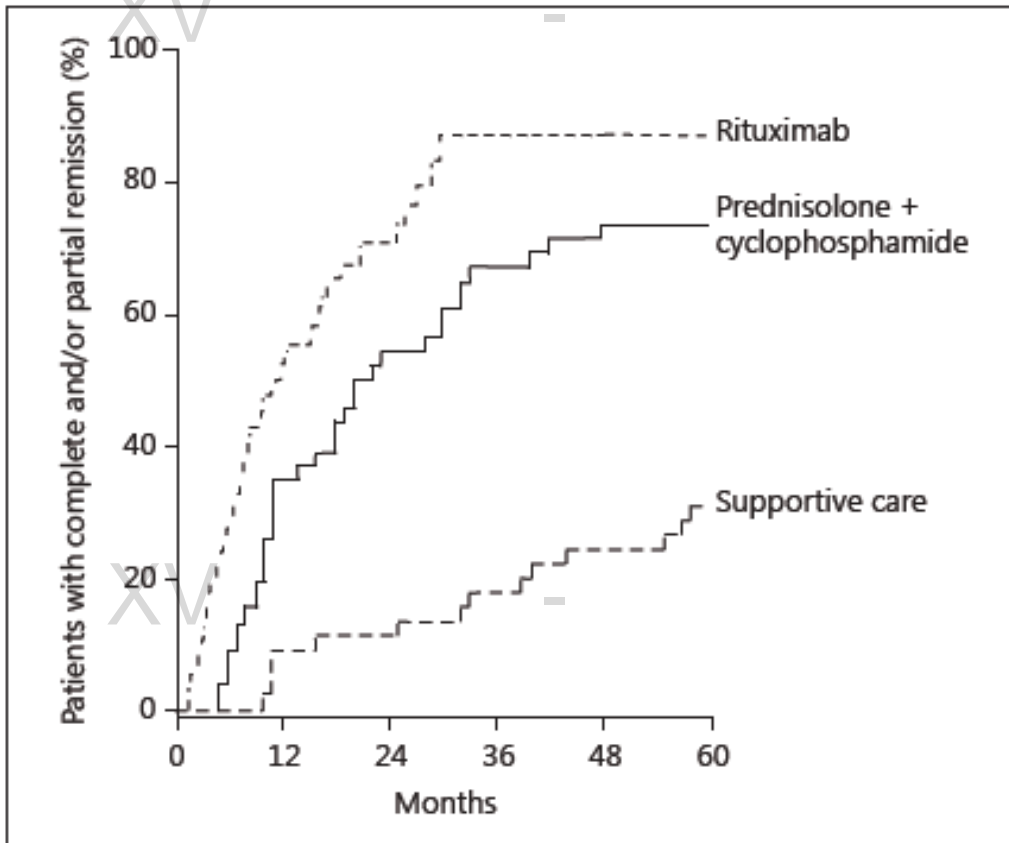
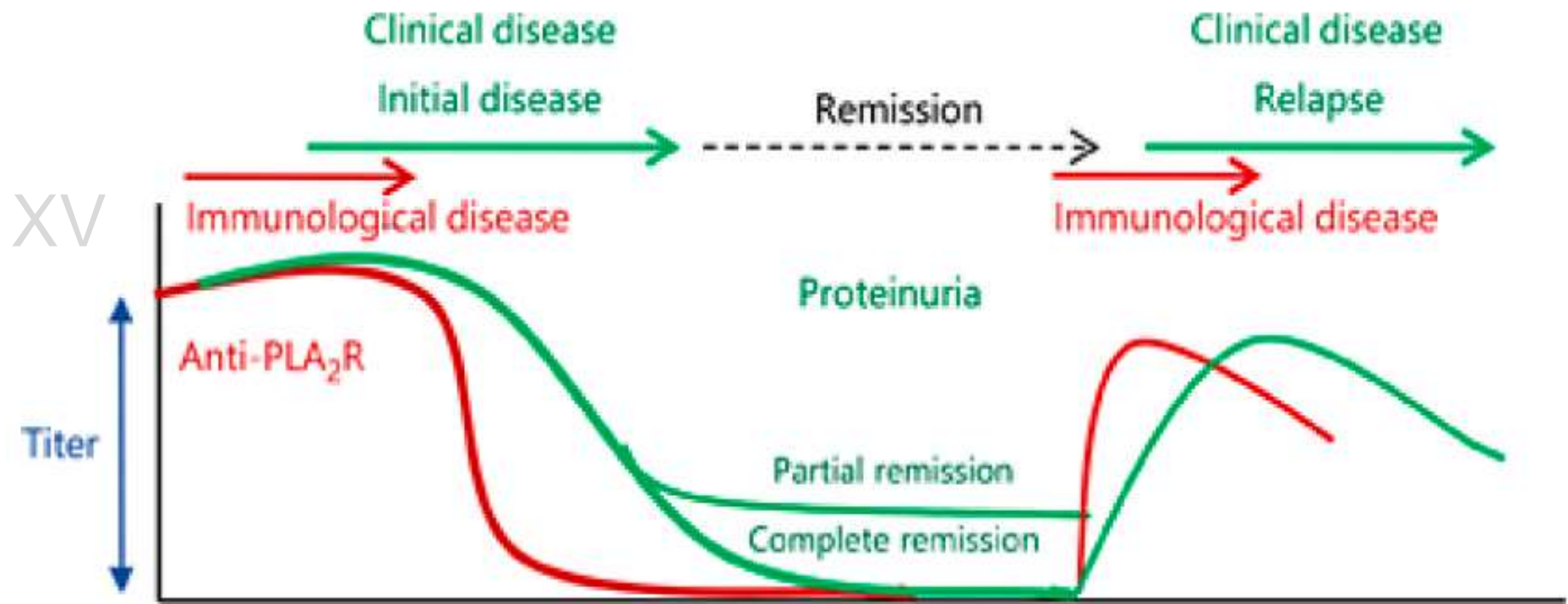


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving complete remission, partial remission, or both in 100 patients treated with rituximab [26], and in two cohorts of patients given combination treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide, and in the corresponding cohort of controls given supportive therapy alone [7, 8].

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for the percentages of subjects with primary MN achieving >20% reduction of eGFR from study enrolment in 100 patients treated with rituximab [26], in the prednisolone + chlorambucil, and in the support therapy cohort [16].

XV Time-course of anti-PLA₂R antibodies and proteinuria

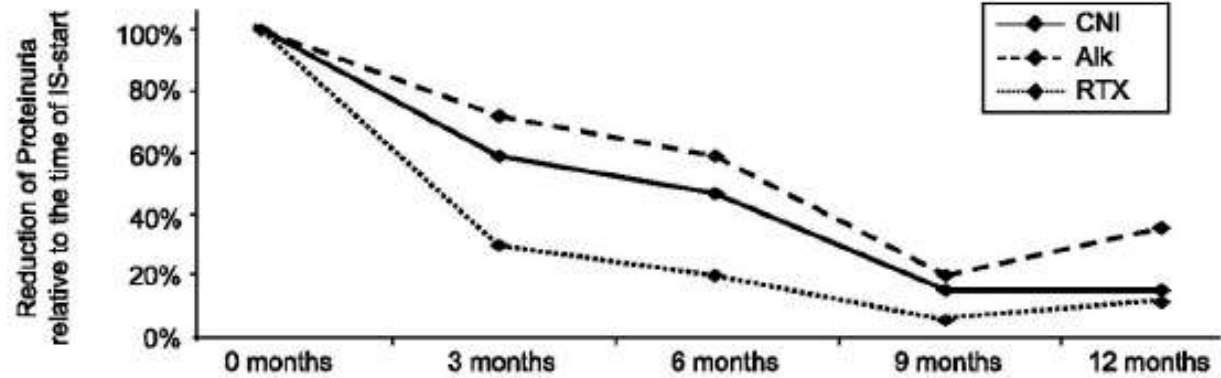


XV

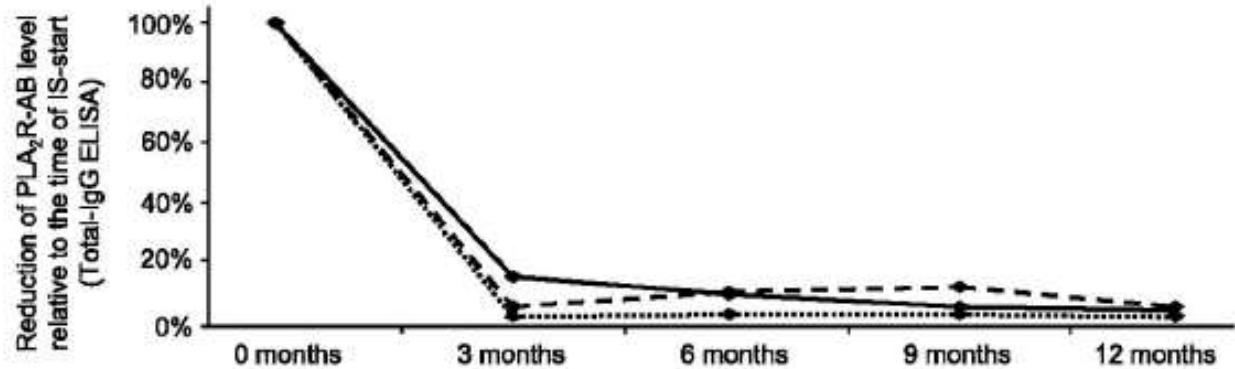
XV

Disappearance of anti-PLA₂R precedes that of proteinuria

Proteinuria



Anti-PLA₂R level



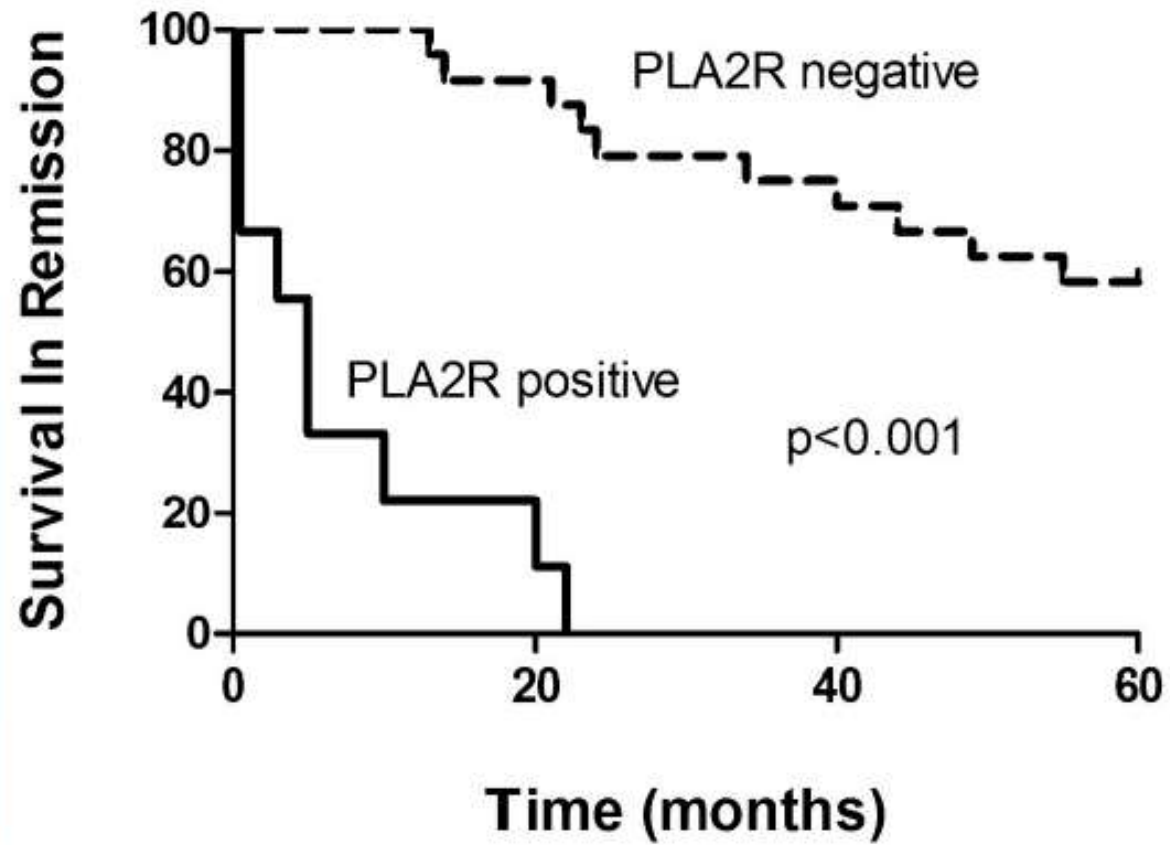
N (CNI/AIk/RTX) 31 / 20 / 6 23 / 11 / 4 17 / 10 / 4 13 / 9 / 2 11 / 7 / 4

XV

XV

XV aPLA₂R antibody status at end of immunosuppression course predicts survival in remission

None of the patients with +PLA2R antibodies at the end of therapy had a persistent remission.



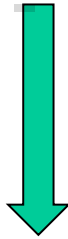
XV	PLA2R positive	9	2	0	0
	PLA2R negative	24	22	18	14

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИМГН, леченных RTX

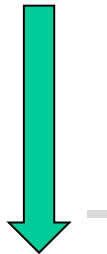
Показатель	Ритуксимаб	Кортикостероиды+ цитостатики
Количество	22	25
м/ж	18/4	20/5
Возраст, лет	56.65 ± 10.3	40.4 ± 11.7
Ритуксимаб (Rtx) мг/м ²	375/нед. №4 1000 /2 нед. №2	КС+Ц (хлобутин или ЦФ)
Суточная протеинурия (исходно, г/сут)	6.1 (4,5;12)	7.1 (4.7; 11.6)
Длительность НС	3-30 мес	3-16 мес (4; 12)
Длительность наблюдения, мес	6-24 мес	13,5 лет (8; 16)

Оценка ремиссии

XV



Полная ремиссия

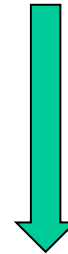


XV

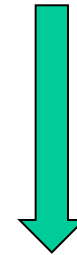
**-снижение протеинурии
ниже 0,3г\сут**

XV

-



Частичная ремиссия

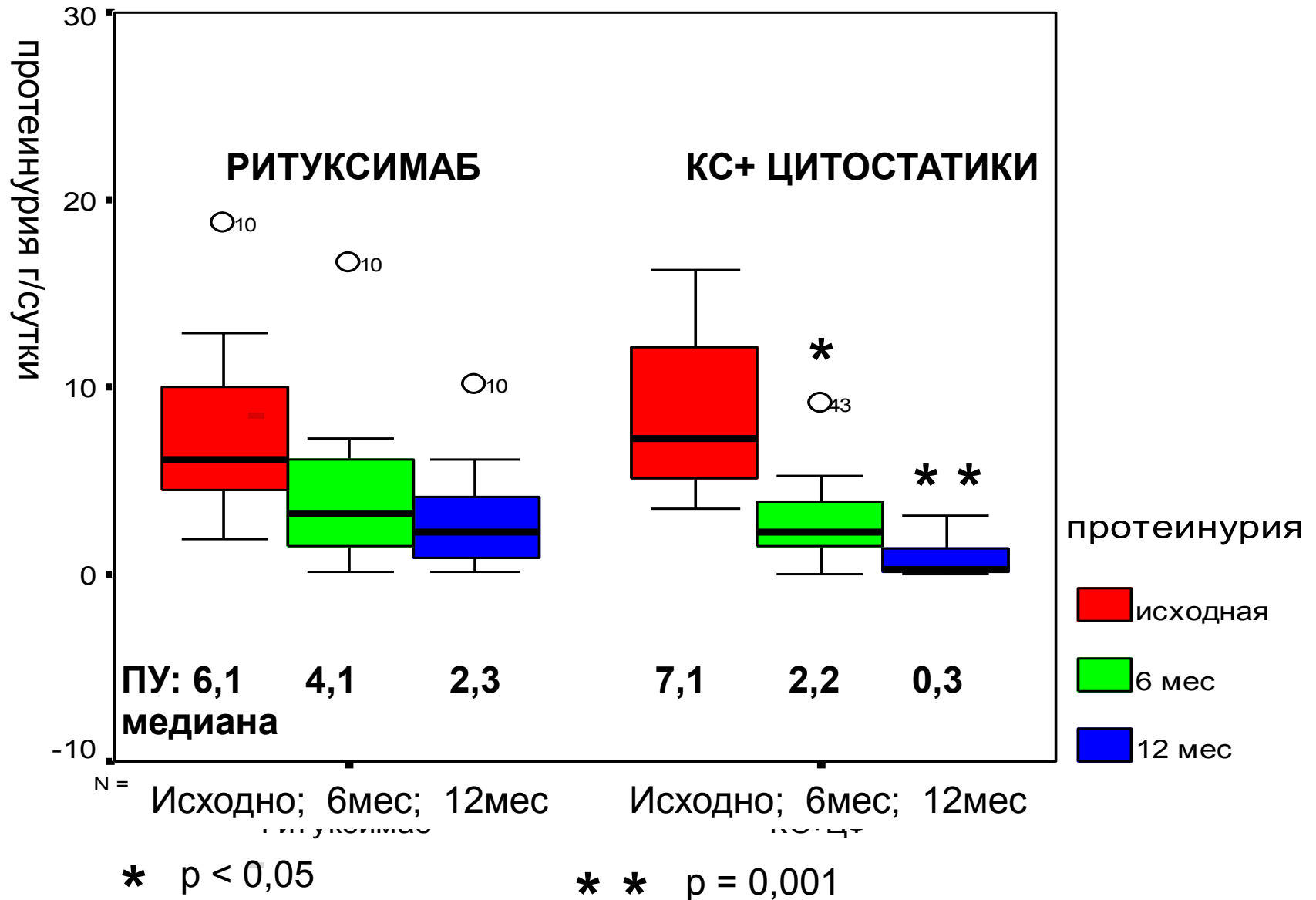


**-снижение протеинурии ниже
3г\сут**

**-снижение на 50% от исходной
протеинурии при
одновременном повышении
уровня альбуминов более 30
г/л**

Динамика протеинурия у леченных больных с МГН

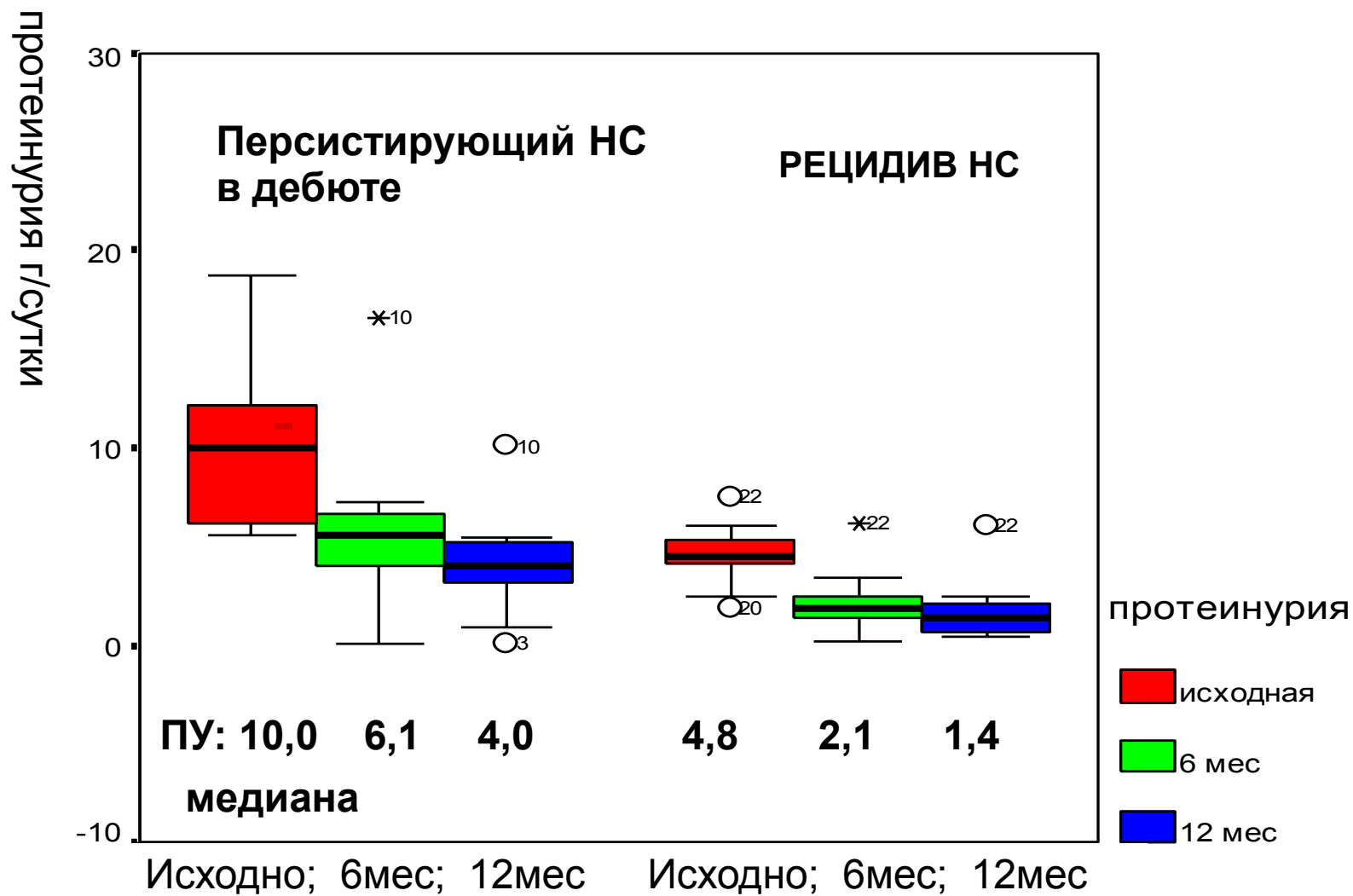
XV



XV

XV

Эффект RTX при первичном персистировании и рецидивах НС у больных с МГН



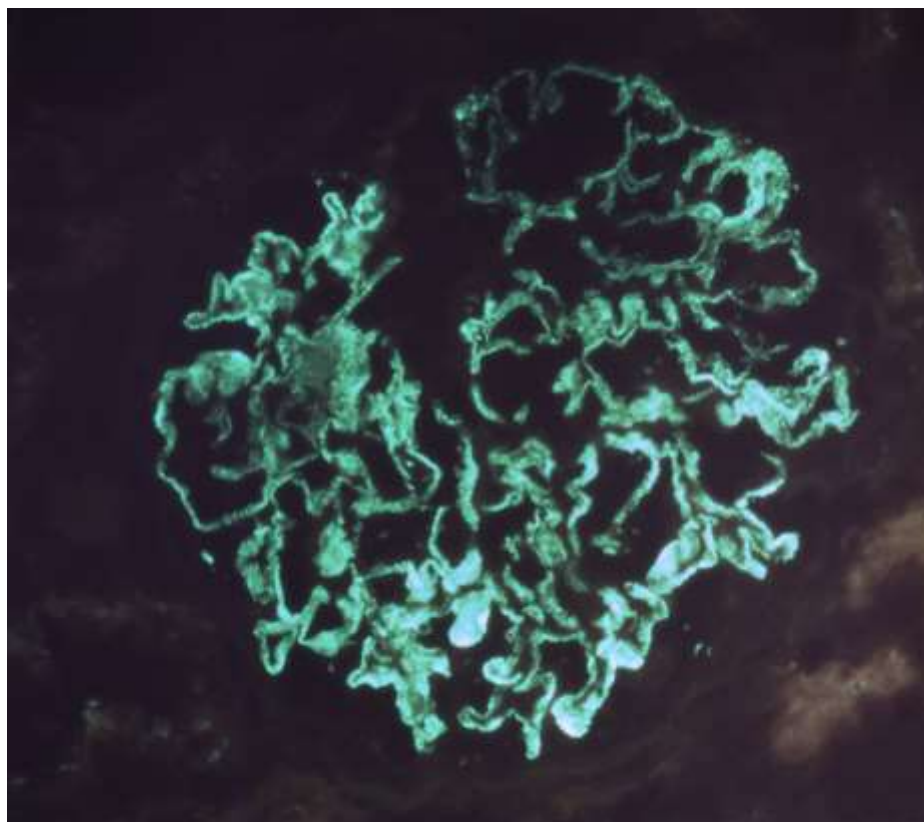
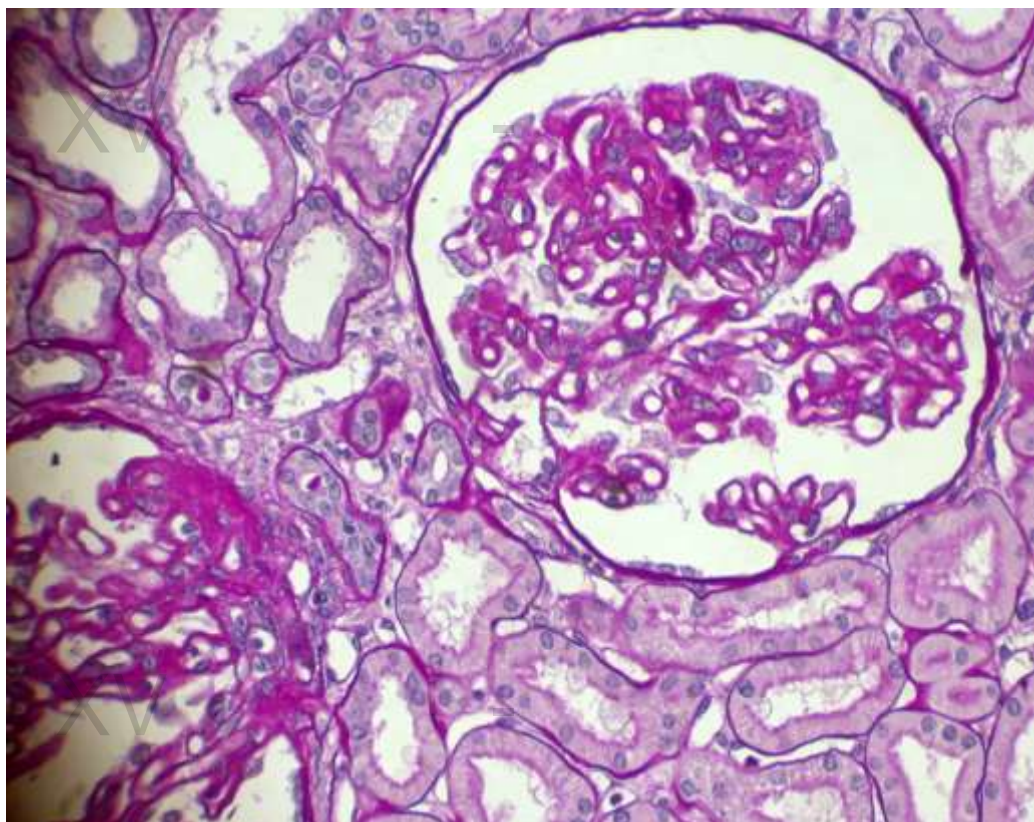
Б-ой Н. 58лет

- Февраль 2011г - после ОРЗ отметил появление отеков, которые постепенно нарастали, одышку.

- Май 2011г: АД 130/100 мм рт ст, СПУ 10г/сут, осадок мочи без особенностей.

Общий белок крови - 48 г/л, альбумин 21 г/л, S cr 0.11 ммоль\л. Hb 152г/л, СОЭ 51 мм/час.

Биопсия почки 12.05.11: мембранозная гломеруллопатия.



Обследование для исключения вторичного характера МГН.

- моноклональной секреции не выявлено

- АНФ, АТ к ДНК- отр, АНКА- отр. СЗ- 150.

-Онкопоиск – результаты отрицат.

-С мая 2011г терапия:

-- статины

- и АПФ/БРА

-Ограничение поваренной соли

Июль 2011г: СПУ 4.3 - 6.5 г/сут.

С августа 2011г по декабрь 2013г терапия ЦиА.

На этом фоне : СПУ – 6.5 - 2.0 - 4.6 -7.0 г/сут.

повышение Scr до 160 мкмоль/л, гиперплазия десен, в связи с чем ЦиА отменен (декабрь 2013г).

Январь 2014г: СПУ 8.8 г/сут, О.белок 48 г/л., альбумин 26г/л, α2-глобул.- 16%, холестерин-10 ммоль/л.

Начата терапия RTx 1000мг/в 2нед. №2

Через 6 мес.- СПУ 5.6 -1.9 - 5.8 г/сут

Через 12 мес. - СПУ 0.9 г/сут

Через 24 мес - 0.9 г/сут.

Заключение

XV -

- Эффективность ритуксимаба при идиопатической мембранозной нефропатии сопоставима с таковой при традиционной терапии кортикостероидами в сочетании с цитостатиками
- Ритуксимаб может явиться альтернативным кортикоид-сберегающим режимом терапии
- Создается впечатление, что ритуксимаб одинаково эффективен при рецидиве нефротического синдрома и персистировании НС в дебюте идиопатической мембранозной нефропатии

XV -

XV -