



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Профессор
БОБКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

Нефротический синдром сегодня – диагностика и лечение

IX межрегиональная конференция РДО
для Дальневосточного Федерального
Округа

24-25 сентября 2021

ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (XX-XXI век)

- Получены новые данные о структуре и функции подоцита
- Установлена ведущая роль подоцита в поддержании гломерулярного фильтра
- Уточнены различные аспекты участия подоцитов в патогенезе протеинурических форм поражения почек (подоцитопатий)
- Разработаны «подоцитспецифические» подходы терапии НС

Округа

24-25 сентября 2021

ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (XX-XXI век)

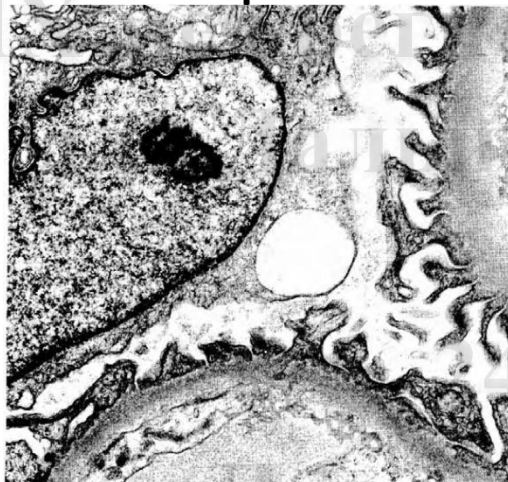
Несмотря на то, что протеинурические формы гломерулярного поражения почек различаются клинически, этиологически и по патофизиологическим признакам, их объединяют общие черты (фенотипы) повреждения:

- сглаживание ножек подоцитов на ранней стадии;
- истощение подоцитов (подоцитопения), которое сопутствует прогрессированию

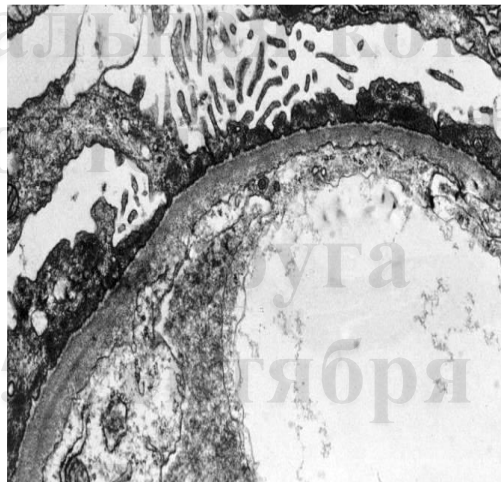
24-25 сентября 2021

Феномен слияния ножковых отростков подоцитов при различных морфологических формах гломеруллопатий с нефротическим синдромом

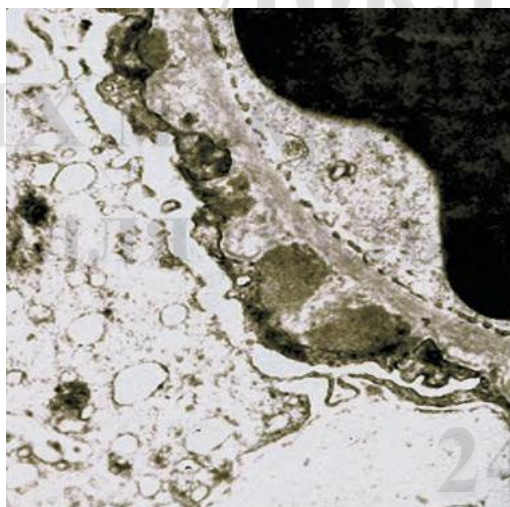
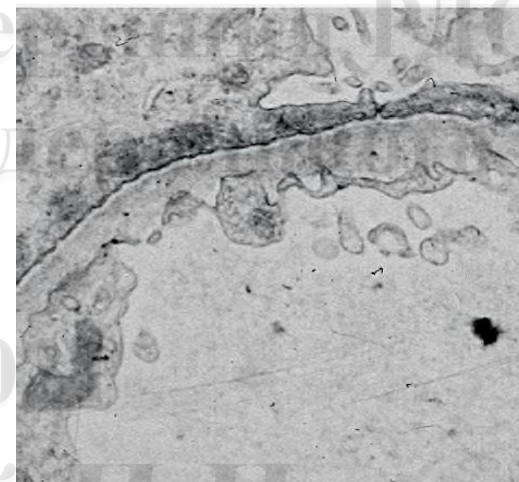
норма



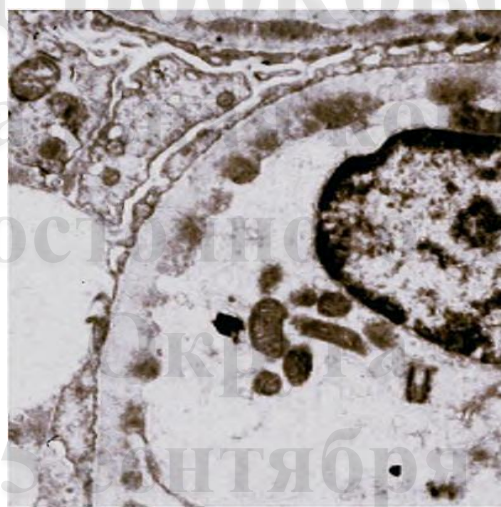
БМИ



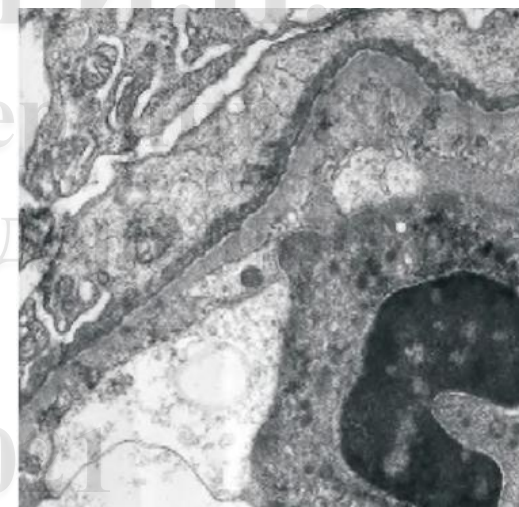
ФСГС



МН

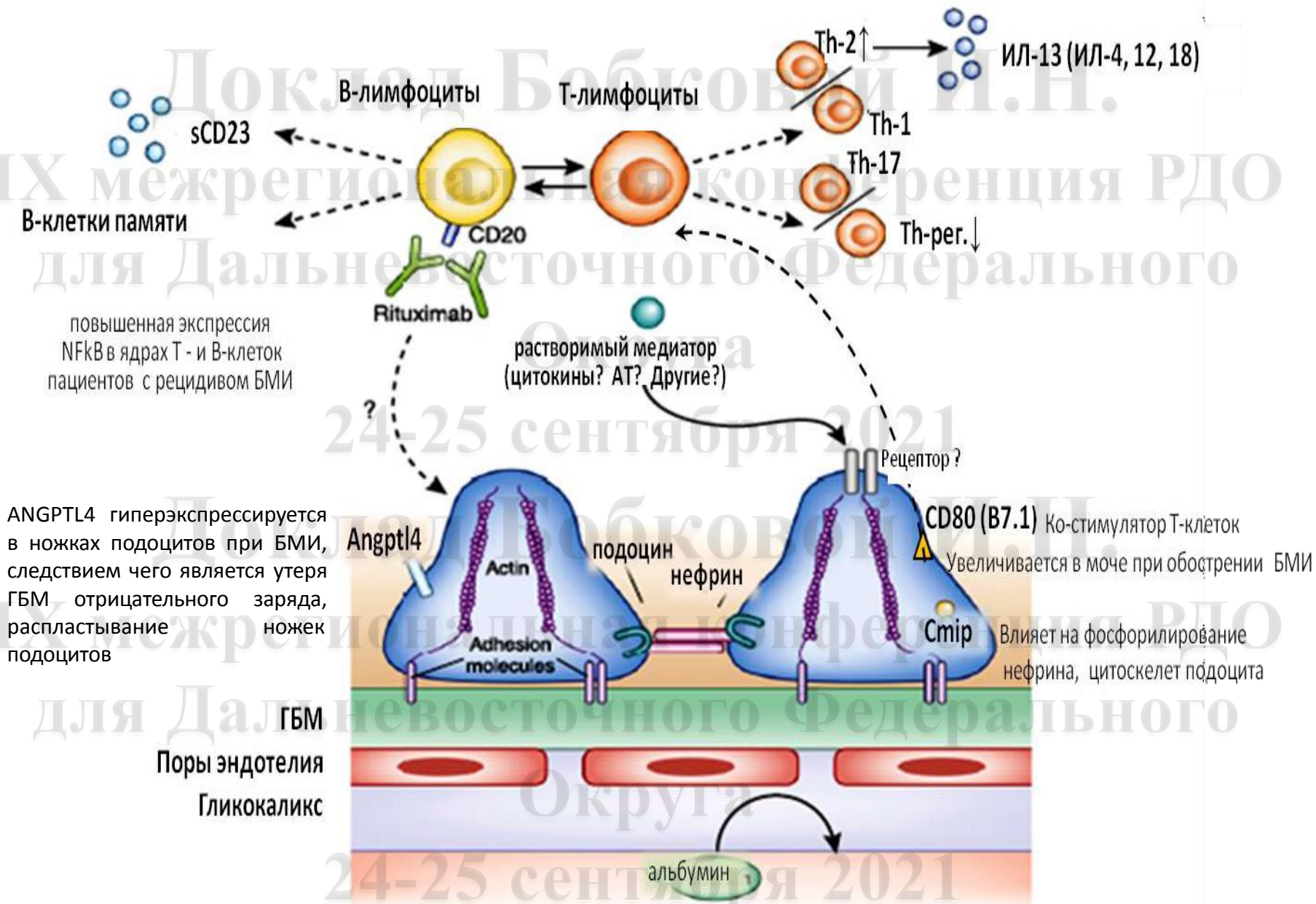


МПГН

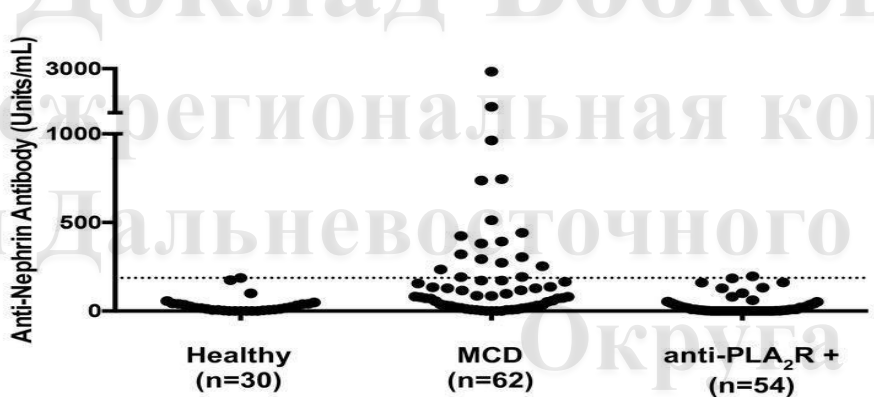


ИГ-А

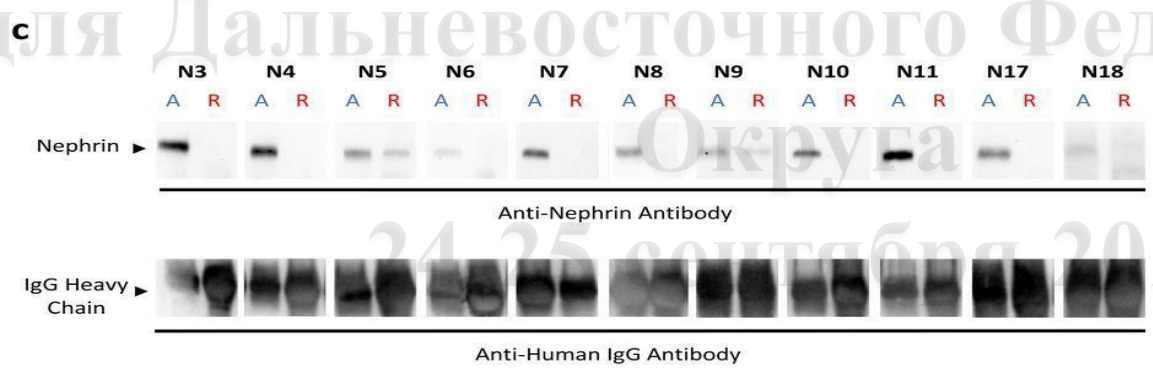
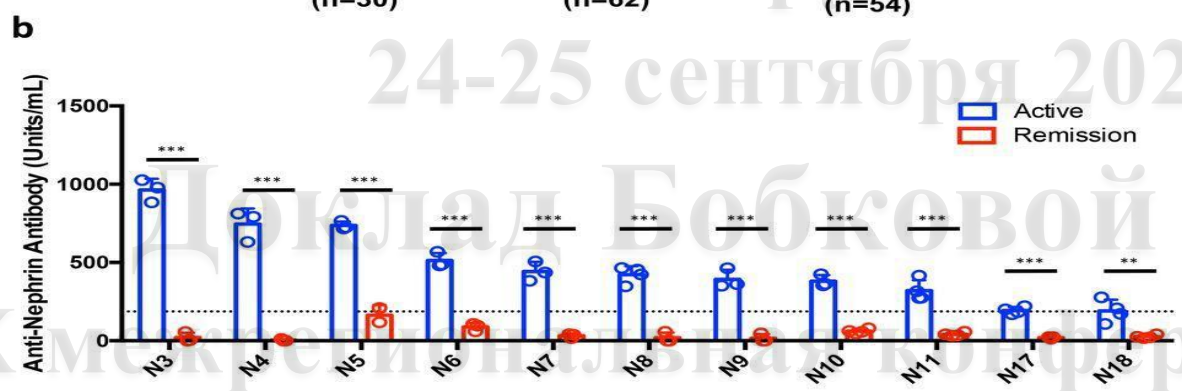
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БМИ И ФСГС



ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ НЕФРИНА «ПРОЛИВАЕТ СВЕТ» НА АУТОИММУННЫЙ ФЕНОМЕН ПРИ БМИ



Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE)
n=62 (41 (66%) ребенок и 21 (34%) взрослый)

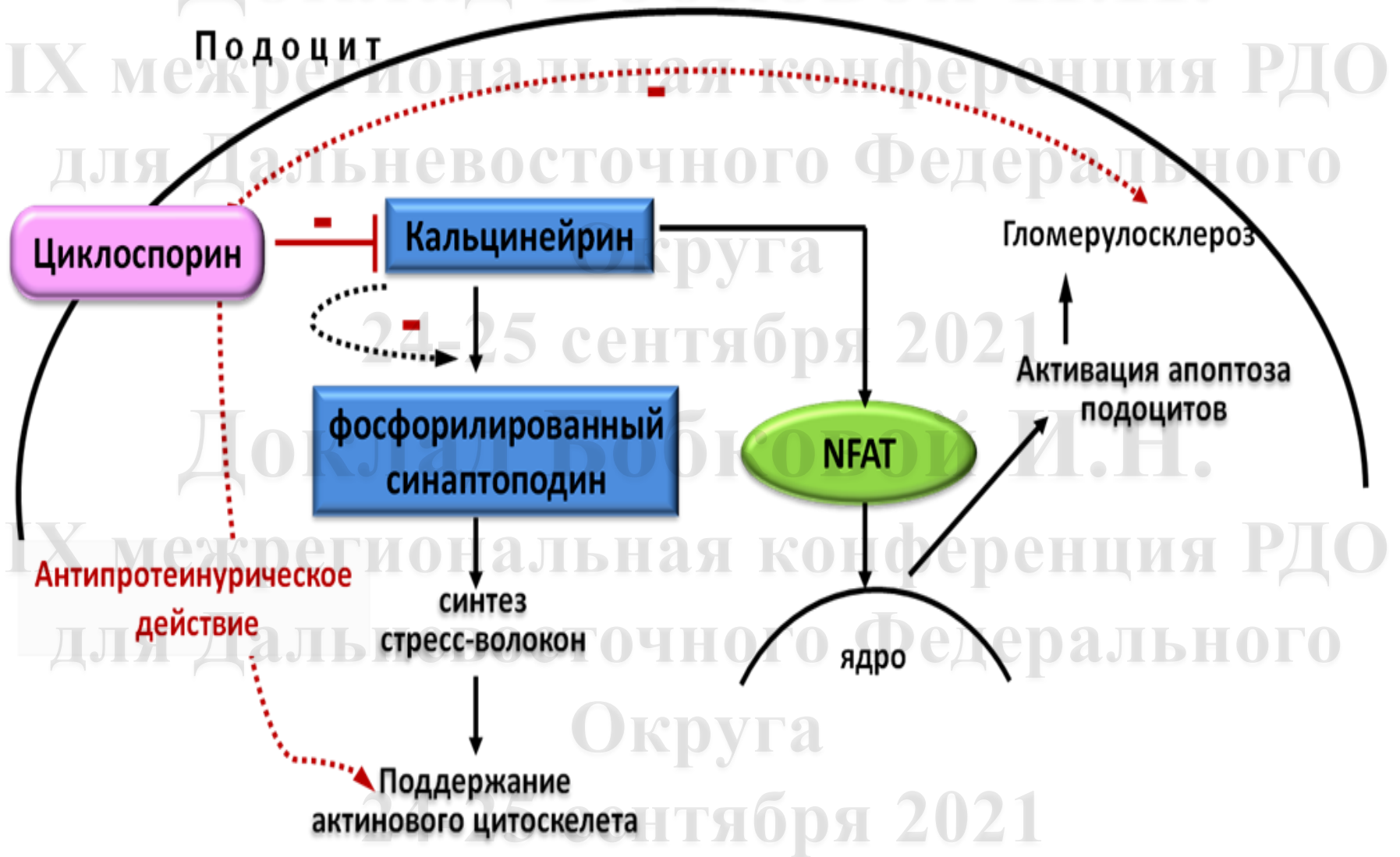


ТЕРАПИЯ БМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

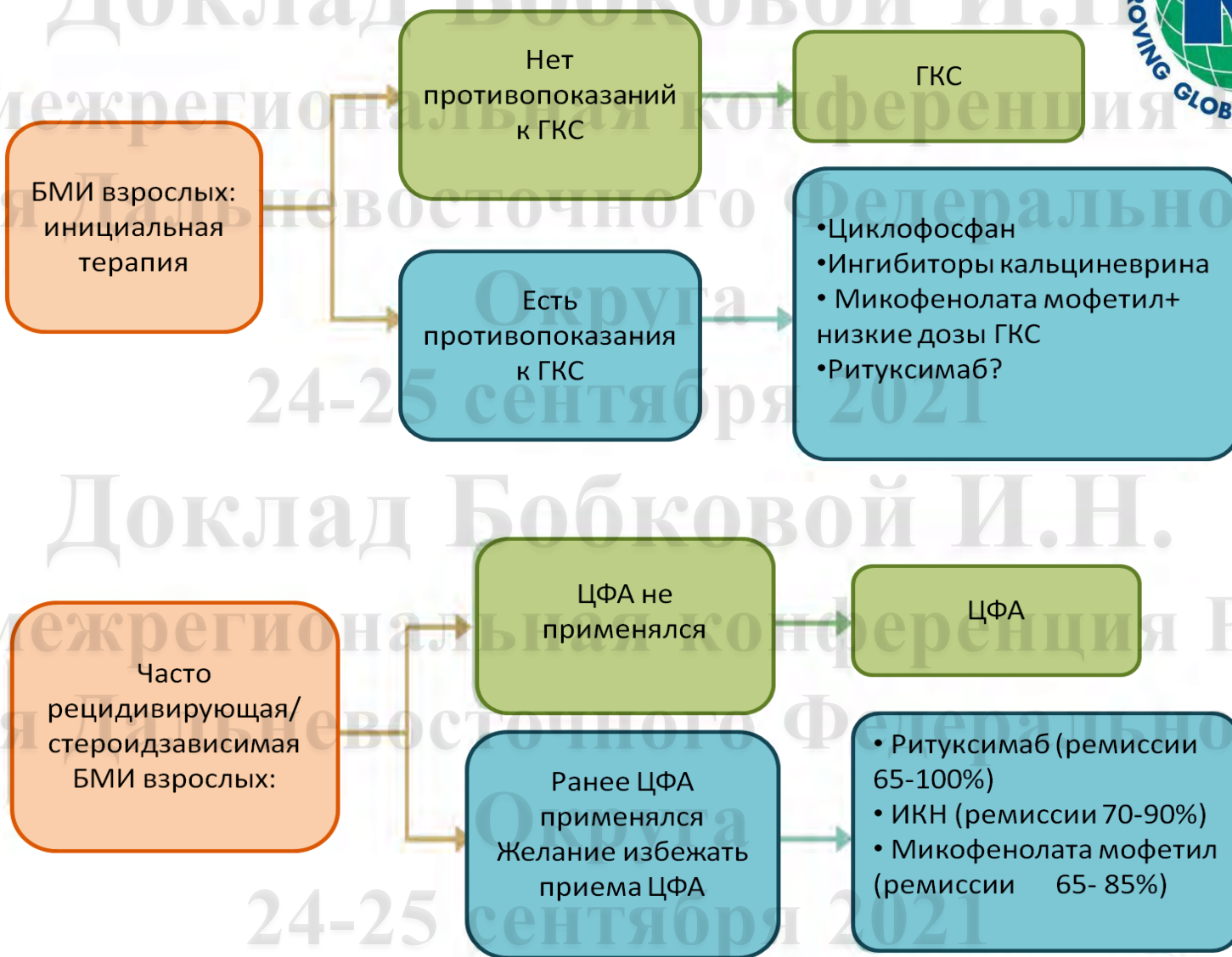
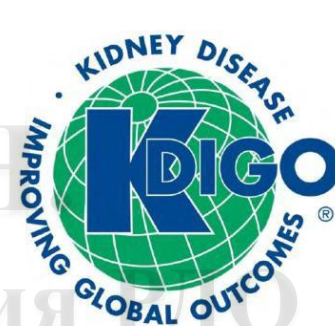
- Эффективность ГКС при БМИ обеспечивается как за счет их иммуносупрессивного (тормозят созревание и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов) и противовоспалительного (тормозят активность протеаз, синтез медиаторов воспаления), так и за счет прямого действия на подоциты.
- В культуре подоцитов человека обнаружены рецепторы ГКС и компоненты сигнальных путей для ГКС-рецепторов
- Добавление к культуре подоцитов дексаметазона приводит к увеличению экспрессии нефрина, подавляет синтез подоцитами VEGF, а также ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8.
- Показано, что ГКС повышают стабильность актиновых филаментов, увеличивают внутриклеточное содержание полимеризованного актина и вызывают значительное повышение активности внутриклеточного энзима (RhoA-GTPasa), регулирующего синтез белков цитоскелета.

24-25 сентября 2021

ЛОКАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИКЛОСПОРИНА В КЛУБОЧКЕ



ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ



Рекомендации KDIGO, 2020 года

ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ



Доклад Бобковой И.Н.

Препарат	Режим терапии	Частота ремиссий (полных и частичных)
Первый эпизод, лечение ГКС ПЗ или МП	Доза: 1мг/кг/сут (макс 80мг/кг/сут) или 2 мг/кг/сут через день (120мг/кг/сут) минимум 4 недели, максимально 16 недель. После ремиссии снизить в течение 24 недель	80-90%
Первый эпизод, есть противопоказания к приему ГКС. ЦФ per os Циклоспорин Такролимус	2-2,5 мг/кг/сут 8 недель 3-5 мг/кг/сут в два приема, 1-2 года 0,05-0,1 мг/кг/сут в два приема, 1-2 года	75% 75% 90%

ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ



Препарат	Режим терапии	Частота ремиссий
Часто рецидивирующий/ стероидзависимый НС ЦФ per os	Инициальные дозы 2-2,5 мг/кг/сут, корректировать по уровню лейкоцитов крови, 8-12 недель	75%
Циклоспорин	3-5 мг/кг/сут в два приема, 1-2 года	70-90%
Такролимус	0,05-0,1 мг/кг/сут в два приема, 1-2 года	90%
	<ul style="list-style-type: none">• Концентрация в кровиИнициальная:<ul style="list-style-type: none">- Цс 150-200 нг/мл- Такролимус 4-7 нг/мл• После отмены ГКС снизить<ul style="list-style-type: none">- Цс <3 мг/кг/сутТакролимус < 0,05мг/кг/сут• Постепенное снижение дозы и полная отмена Цс минимум через год• Мониторирование Сг,СКФ на фоне длительной терапии ЦС (при снижении функции почек– биопсия)• Назначить альтернативное лечение при развитии Цс-токсичности	

Рекомендации KDIGO, 2020 года

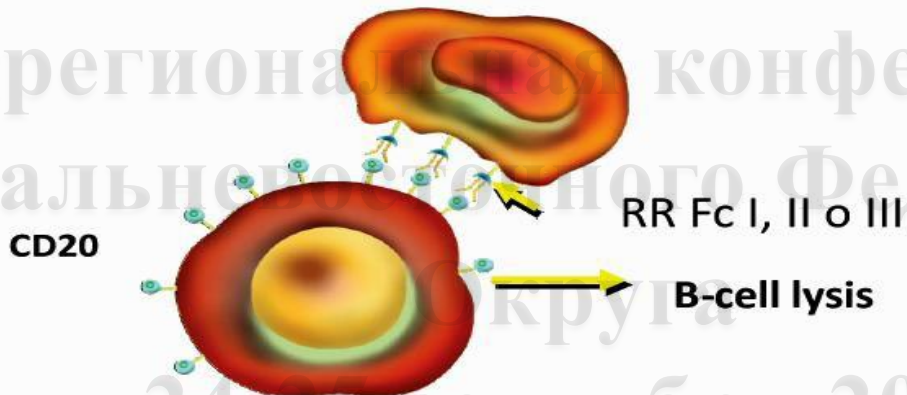
Роль активации CD20+ В-лимфоцитов в образовании антител к подоцитам, перспективы анти CD20+ В-клеточной терапии

Доклад Бобковой И.Н.

Natural killer cells, monocytes

IX межрегиональная конференция РДО

для Дальневосточного Федерального

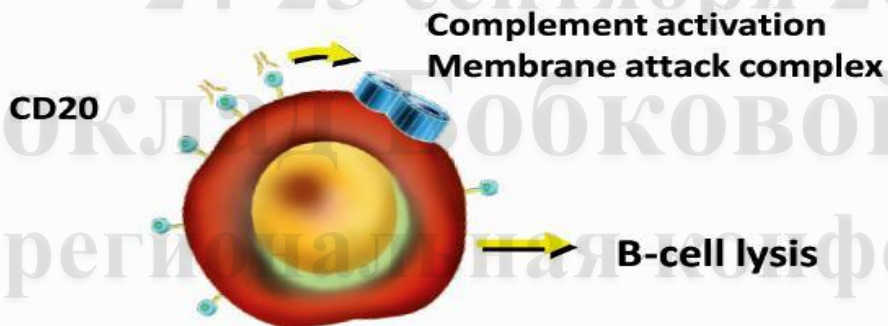


24-25 сентября 2021

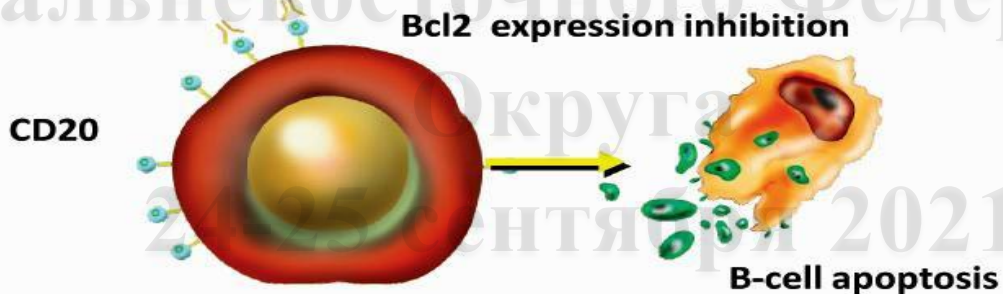
Доклад Бобковой И.Н.

IX межрегиональная конференция РДО

для Дальневосточного Федерального



24-25 сентября 2021



ТЕРАПИЯ ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВЗРОСЛЫХ

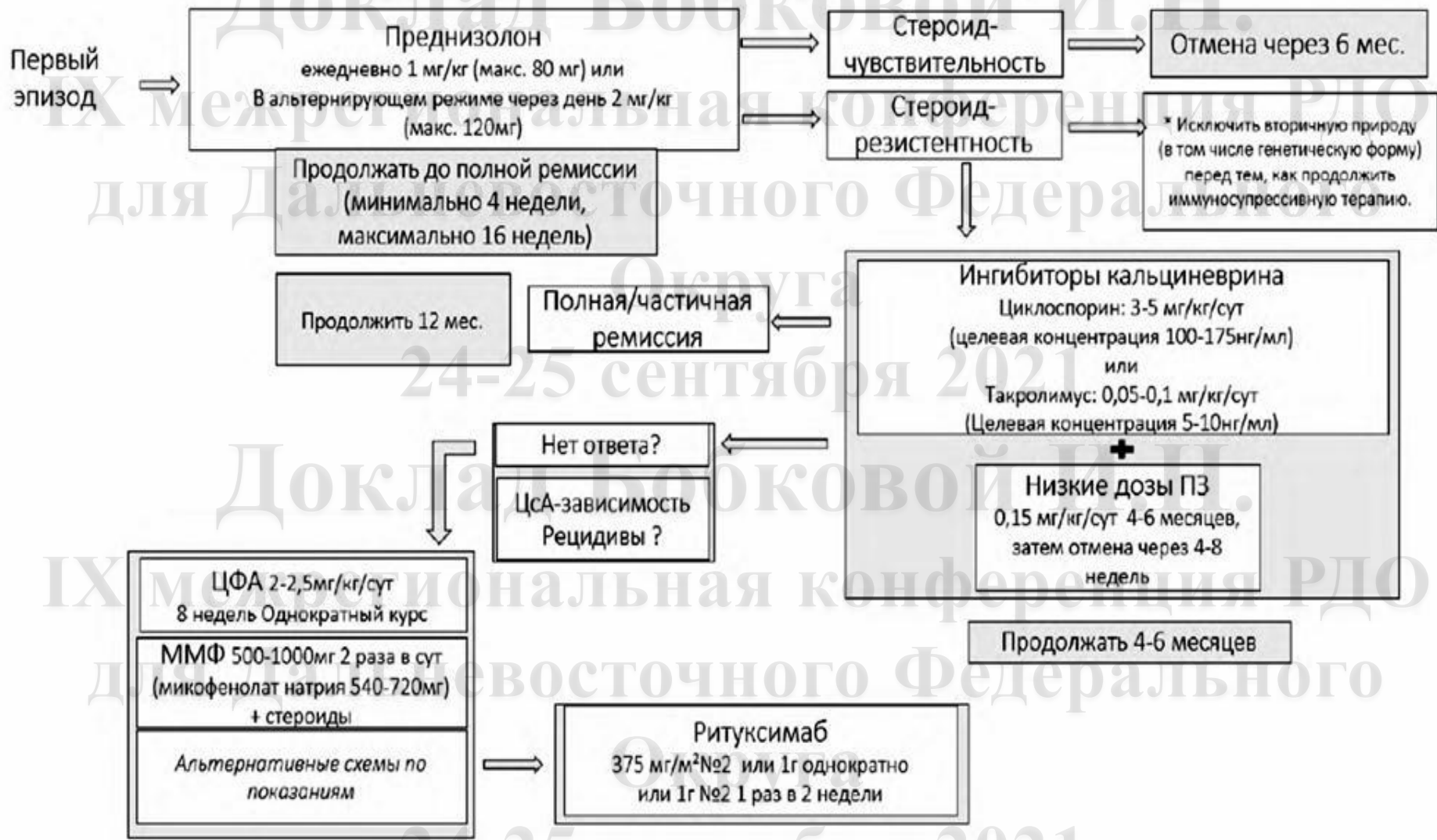


Препарат	Режим терапии	Частота ремиссии
<p>Часто рецидивирующий/ стероидзависимый НС</p> <p>Ритуксимаб</p>	<p>Индукционный режим</p> <ul style="list-style-type: none"> • 375 мг/м² еженедельно 4 недели • 375 мг/м² однократно, повторить через неделю, если CD19 > 5/мм³ • 1 г на введение, повторить через неделю. <p>Рецидив после индукции</p> <ul style="list-style-type: none"> • 375 мг/м² на введение или 1 г на введение 	<p>70%</p>
<p>Микофенолаты:</p> <p>ММФ</p> <p>Натрия микофенолат</p>	<p>Инициальная доза</p> <p>1000 мг дважды день</p> <p>720 мг дважды в день</p> <p>С ПЗ до 10 мг/сут</p> <ul style="list-style-type: none"> • Постепенное снижение дозы и полная отмена Цс минимум через год 	

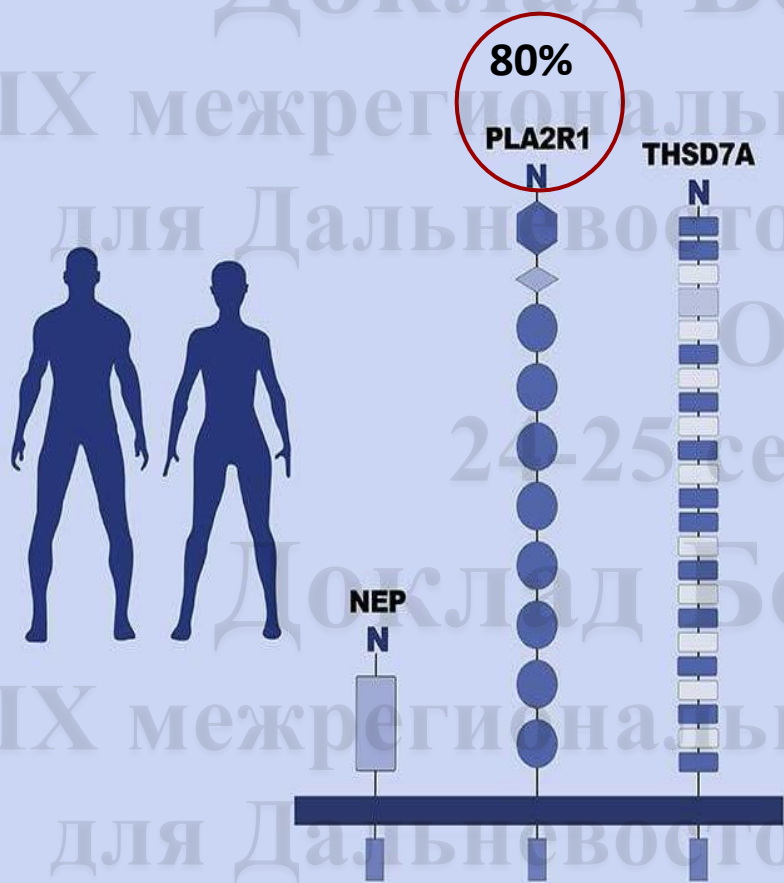
24-25 сентября 2021

Рекомендации KDIGO, 2020 года

СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ФСГС У ВЗРОСЛЫХ



ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ (XXI век)



NEP – первый подоцитарный АГ у человека
(Ronco 2002)

Гликозилирование мегалина связано с его патогенностью
(Tramontano 2004)

Активный Хеймановский нефрит ассоциирован с распространением эпитопов мегалина
(Shah 2007)

PLA2R1 – первый таргетный подоцитарный антиген у человека
(Beck, 2009)

Аллели риска HLA –DQA1 и PLA2R1 при идиопатической МН у человека
(Stanescu, 2011)

Катионный бычий альбумин вызывает МН в раннем детском возрасте (прорастающий антиген)
(Debeic 2011)

THSD7A – второй у человека подоцитарный антиген
(Tomas, 2014)

Распространение эпитопов PLA2R1 связано с плохим прогнозом и МН
(Seitz-Polski 2016)

Гетерологичная модель THSD7A-ассоциированной PLA2R1
(Tomas, 2017)

Фактор Н антитела и МН
(Ronco, 2018)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ПОДОЦИТАРНЫМ АНТИГЕНАМ

Доклад Бобковой И.Н.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Диагностический маркер первичной МН	Высокая специфичность (до 99%) Хорошая чувствительность (до 80%)
Прогностический маркер	Высокие титры: антител к PLA2R ассоциированы с: -Меньшей вероятностью достижения клинической ремиссии или большим временным промежутком для ее достижения -Повышенным риском ухудшения функции почек -Более высокой частотой рецидивов
Инструмент мониторинга	Сывороточные титры антител коррелируют с иммунологической активностью заболевания На основе серологического мониторинга регулируют иммуносупрессивную терапию для ограничения ее побочных эффектов

24-25 сентября 2021

Доклад Бобковой И.Н.

IX межрегиональная конференция РДО

для Дальневосточного Федерального

24-25 сентября 2021

ОЦЕНКА РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МН



РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МН

Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² , ПУ < 3,5 г/сут и/или альбумин сыворотки > 30 г/л Низкий титр PLA2R-Ab	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² , ПУ > 4 г/сут и отсутствие снижения ПУ более чем на 50% при приёме в течение 6 месяцев иАПФ/БРА Низкий титр PLA2R-Ab	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , ПУ > 8 г/сут более 6 месяцев Высокий титр PLA2R-Ab	Нефротический синдром с жизнеугрожающими осложнениями, Быстрое снижение СКФ, не объяснимое ничем другим, кроме МН

Уровень PLA2R-Ab следует измерять с интервалом от 3 до 6 месяцев, более короткий интервал выполняется у пациентов с исходно высоким уровнем PLA2R-Ab.

Наращение уровня PLA2R-Ab во время последующего наблюдения увеличивает риск прогрессирования МН. Исчезновение PLA2R-Ab предшествует клинической ремиссии и должно привести к отказу от дополнительной терапии

Понимание механизмов гломерулярного повреждения при отдельных формах ХГН определяет новые направления в лечении.

При мембранозной нефропатии

- наряду с традиционной терапией ЦФА и КС, показана эффективность подоцитспецифических эффектов ингибиторов кальциневрина, связанных с поддержанием цитоскелета подоцита и уменьшением ПУ.

- Важную роль в продукции нефритогенных антител придают Th2-цитокинзависимой активации CD20+ В-лимфоцитов, в связи с чем теоретически обосновано применение при идиопатической МН анти-CD20+В-клеточных моноклональных антител (**ритуксимаба**).

↓ В-лимфоцитов, антиподоцитарных АТ

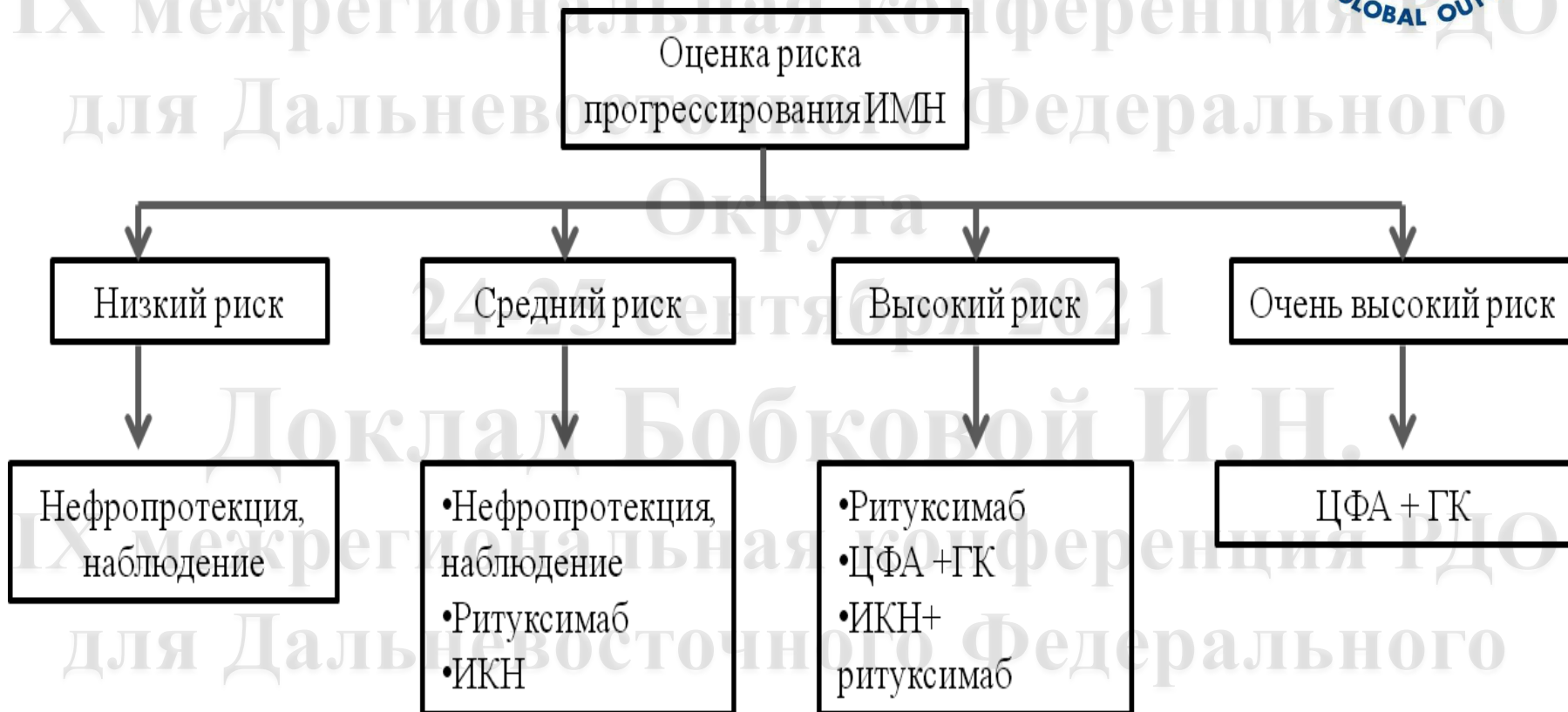
↑ Т-рег лимфоцитов, ↓ актТ-лимфоцитов

24-25 сентября 2021

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Открытие нефритогенных аутоантител дало четкое обоснование для стратегий, направленных на предотвращение образования иммунных комплексов с вторичной активацией комплемента, повреждением подоцитов и протеинурией
- В-клеточная таргетная терапия ритуксимабом, по меньшей мере так же эффективна, как стероиды и алкилирующие препараты для достижения ремиссии при МН, но безопаснее и лучше переносится.
- Традиционные иммуносупрессивные схемы целесообразно заменить специфическими, нетоксичными препаратами, в частности, таргетными моноклональными антителами. Модуляция В-клеточного иммунитета является новой парадигмой лечения мембранозной нефропатии.
- У пациентов с PLA2R-ассоциированной нефропатией оценка титра сывороточных аутоантител, и уровня альбумина и протеинурии может определять индивидуальную терапию.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИМН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РИСКА ЕЁ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ



24-25 сентября 2021

Рекомендации KDIGO, июнь 2020 года

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ МН И ЕЁ СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ



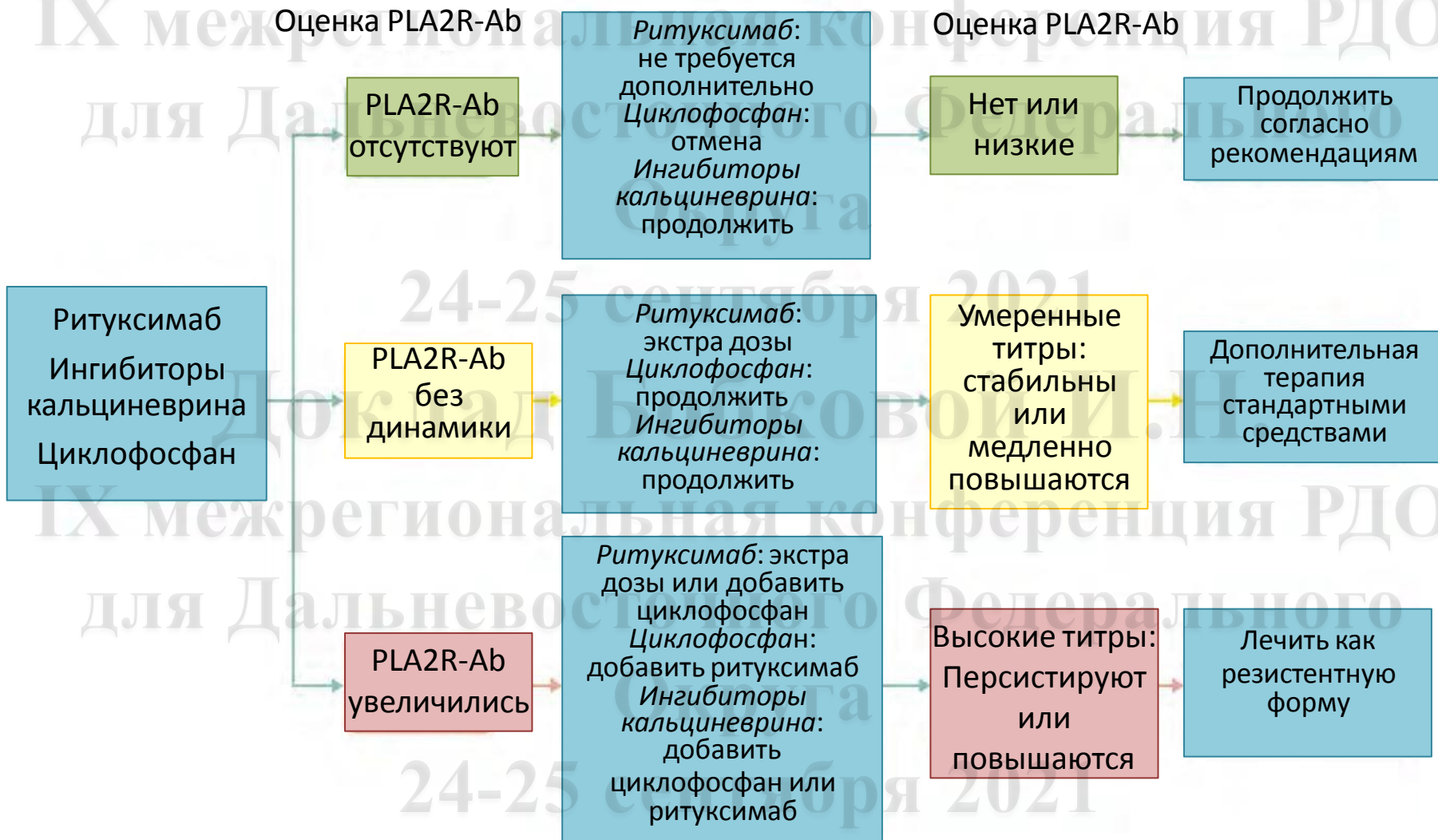
0 месяцев

3 месяца

6 месяцев

Оценка PLA2R-Ab

Оценка PLA2R-Ab



ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА МН ПОСЛЕ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



ИНИЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

РЕЦИДИВ ПОСЛЕ РЕМИССИИ

РИТУКСИМАБ

ПОВТОРИТЬ РИТУКСИМАБ

**ИНГИБИТОРЫ
КАЛЬЦИНЕВРИНА (ИКН)**

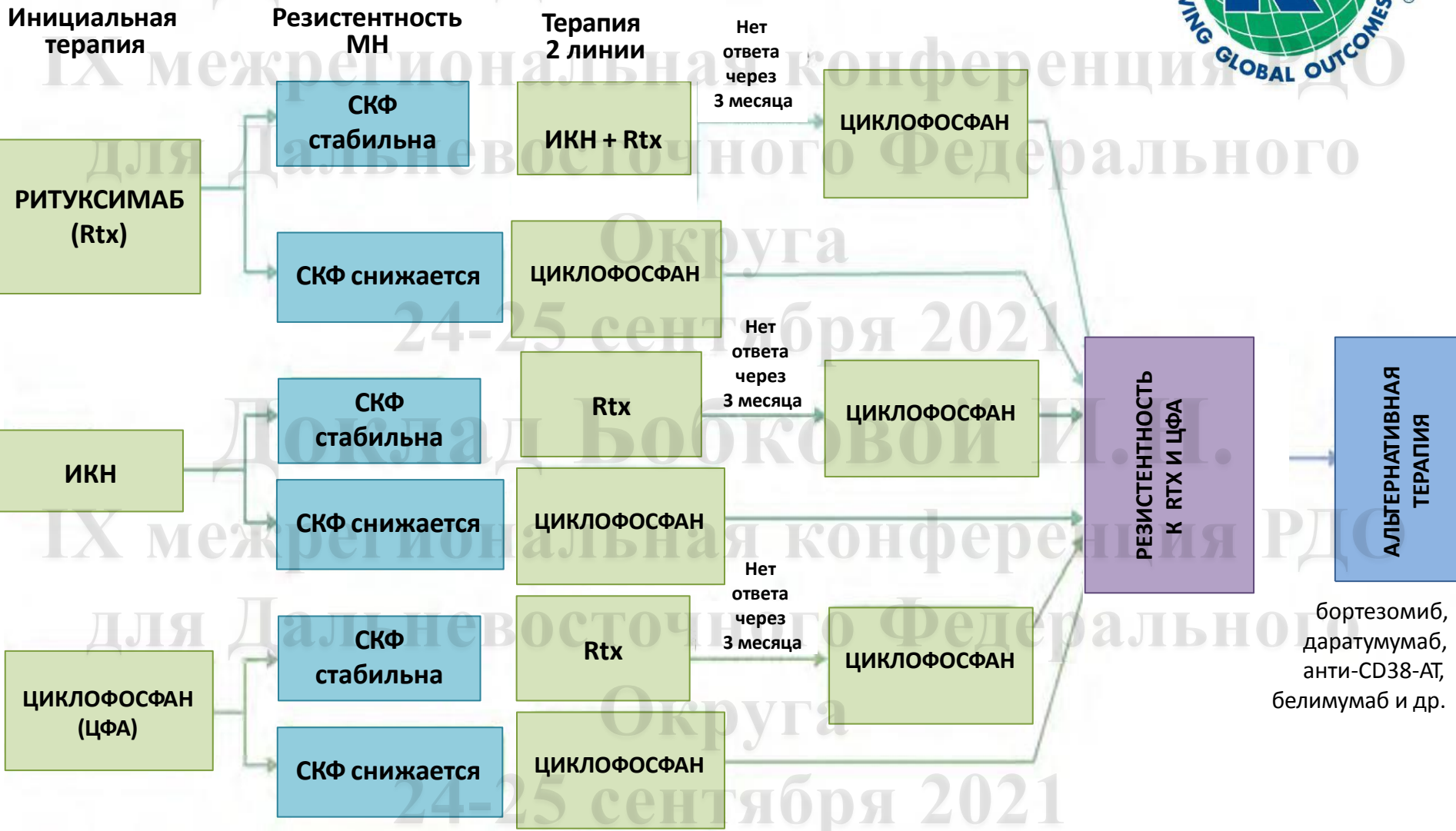
РИТУКСИМАБ +/- ИКН

ЦИКЛОФОСФАН

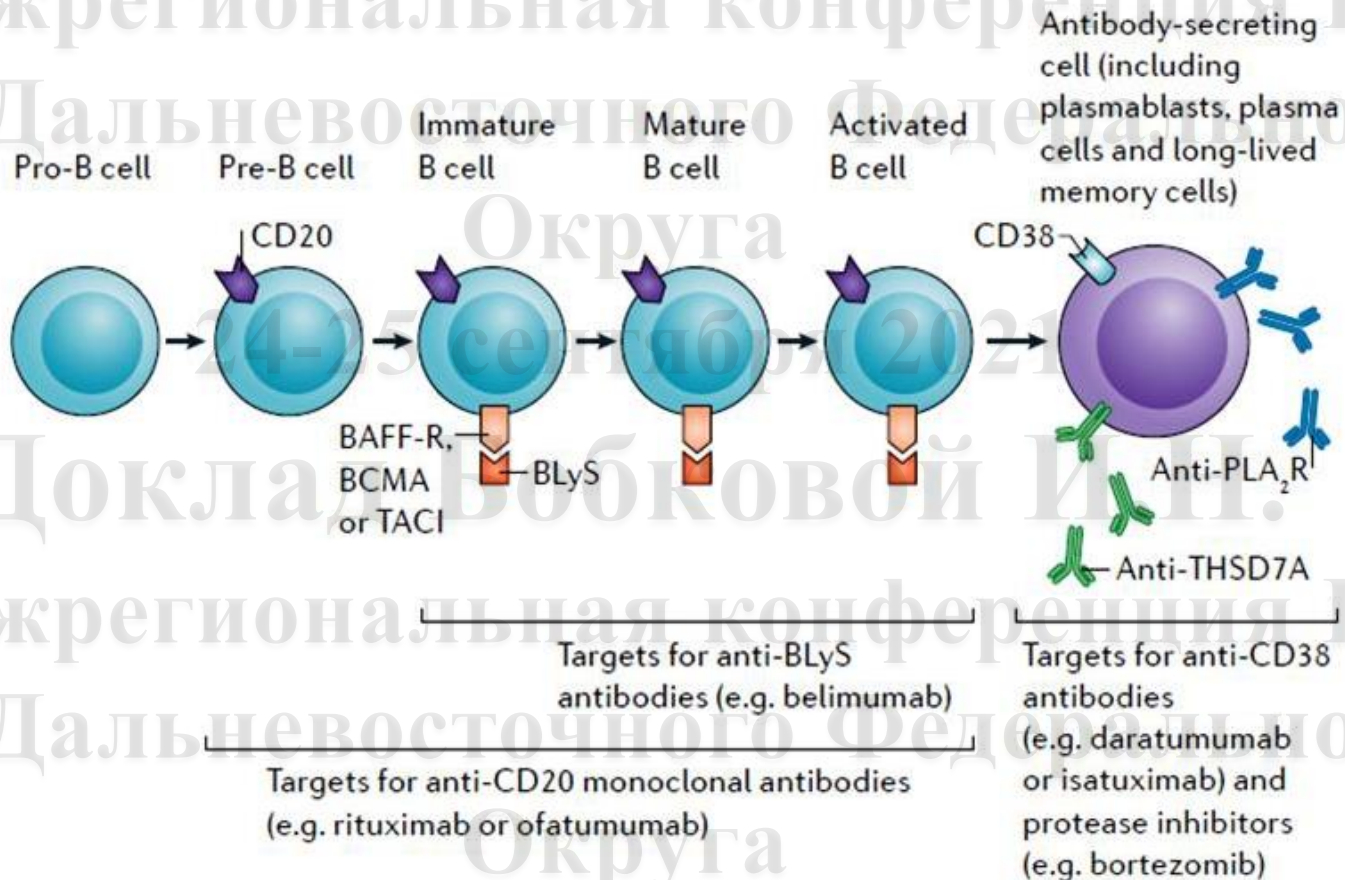
**ЦИКЛОФОСФАН м.б.ПОВТОРЕН
РИТУКСИМАБ +/- ИКН**

24-25 сентября 2021

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ МН

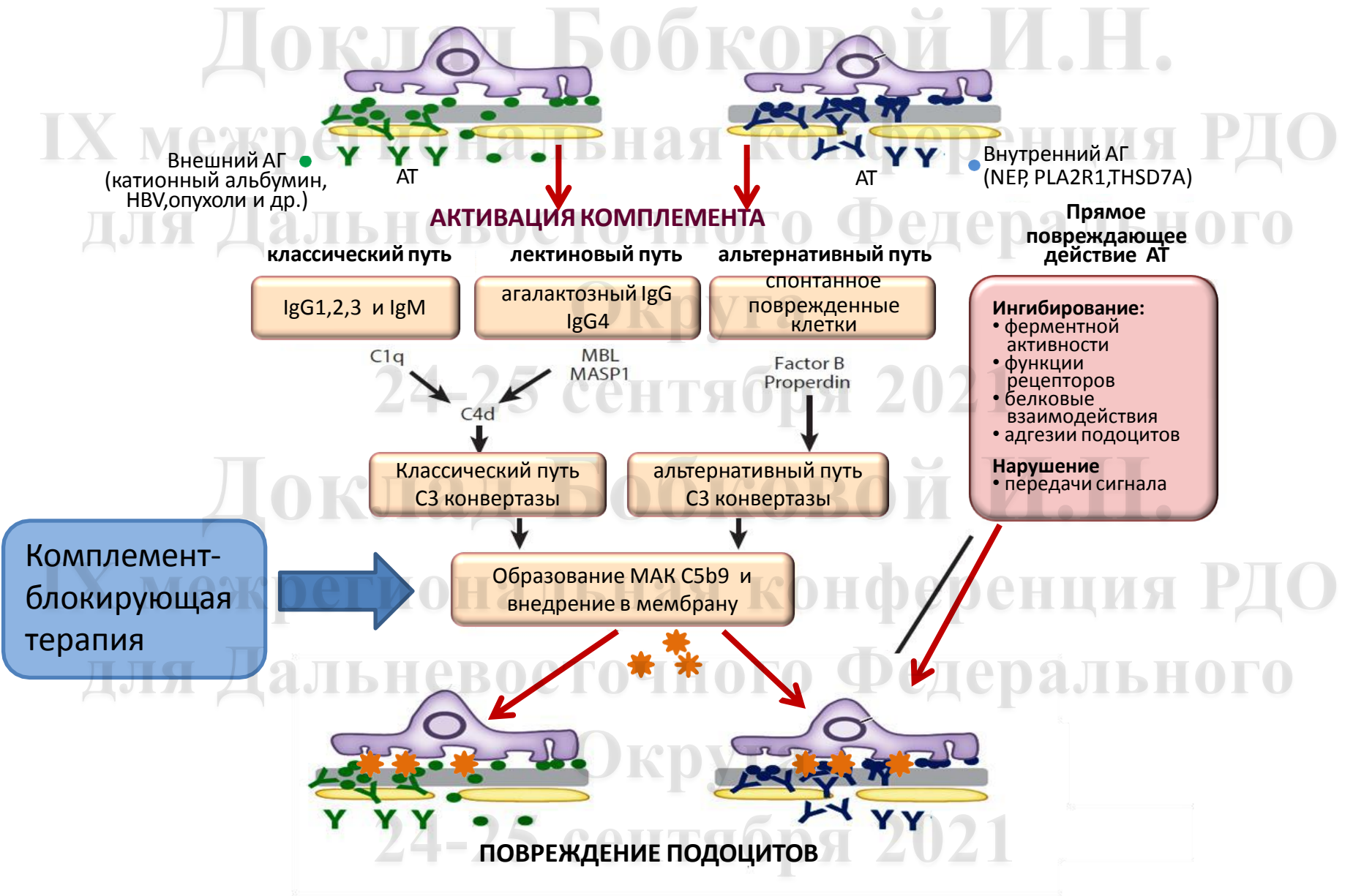


СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ



24-25 сентября 2021

РОЛЬ КОМПЛЕМЕНТА В ПОВРЕЖДЕНИИ ПОДОЦИТОВ ПРИ МН ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Центральное место в развитии НС занимают подоциты, что определяется уникальностью их строения и функций, типовым характером большинства ответных реакций на разные повреждающие факторы
- Различные по клиническим, этиологическим и патофизиологическим признакам протеинурические формы гломерулярного поражения почек объединяют общие черты (фенотипы) повреждения подоцитов - сглаживание ножек на ранней стадии и подоцитопения, сопутствующая прогрессированию
- Наряду с традиционной терапией ЦФА и ГКС сегодня доказана эффективность подоцитспецифических эффектов ингибиторов кальциневрина, связанных с поддержанием цитоскелета подоцита и уменьшением ПУ
- Подтверждение роли Т-В-клеточной дисфункции, Th2-цитокинзависимой активации CD20+ В-лимфоцитов, открытие нефритогенных аутоантител дало четкое обоснование для новых стратегий лечения НС, обусловленных подоцитопатиями
- Модуляция В-клеточного иммунитета, направленная на предотвращение образования циркулирующих факторов повреждения, иммунных комплексов с вторичной активацией комплемента, повреждением подоцитов и протеинурией является новой парадигмой лечения НС