



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Профессор
БОБКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ МЕМБРАНОЗНОЙ
НЕФРОПАТИИ



19 ноября 2021 г

ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

(современные представления)

МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ - ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мембранозная нефропатия (МН) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся общей гистопатологической картиной в виде диффузного утолщения и изменения структуры гломерулярной базальной мембраны в результате субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами.

РДО

19-20 ноября 2021

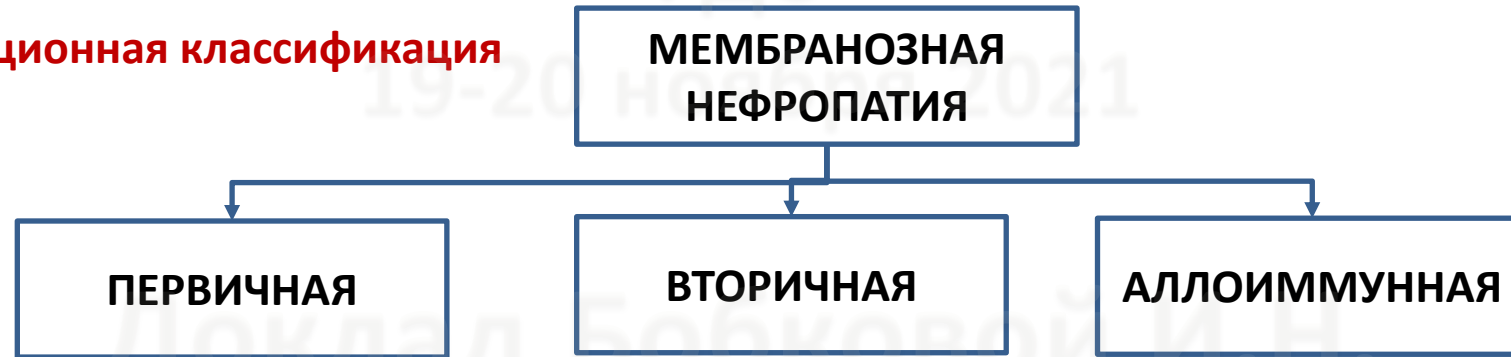
КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

Доклад Бобковой И.Н.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО

Традиционная классификация



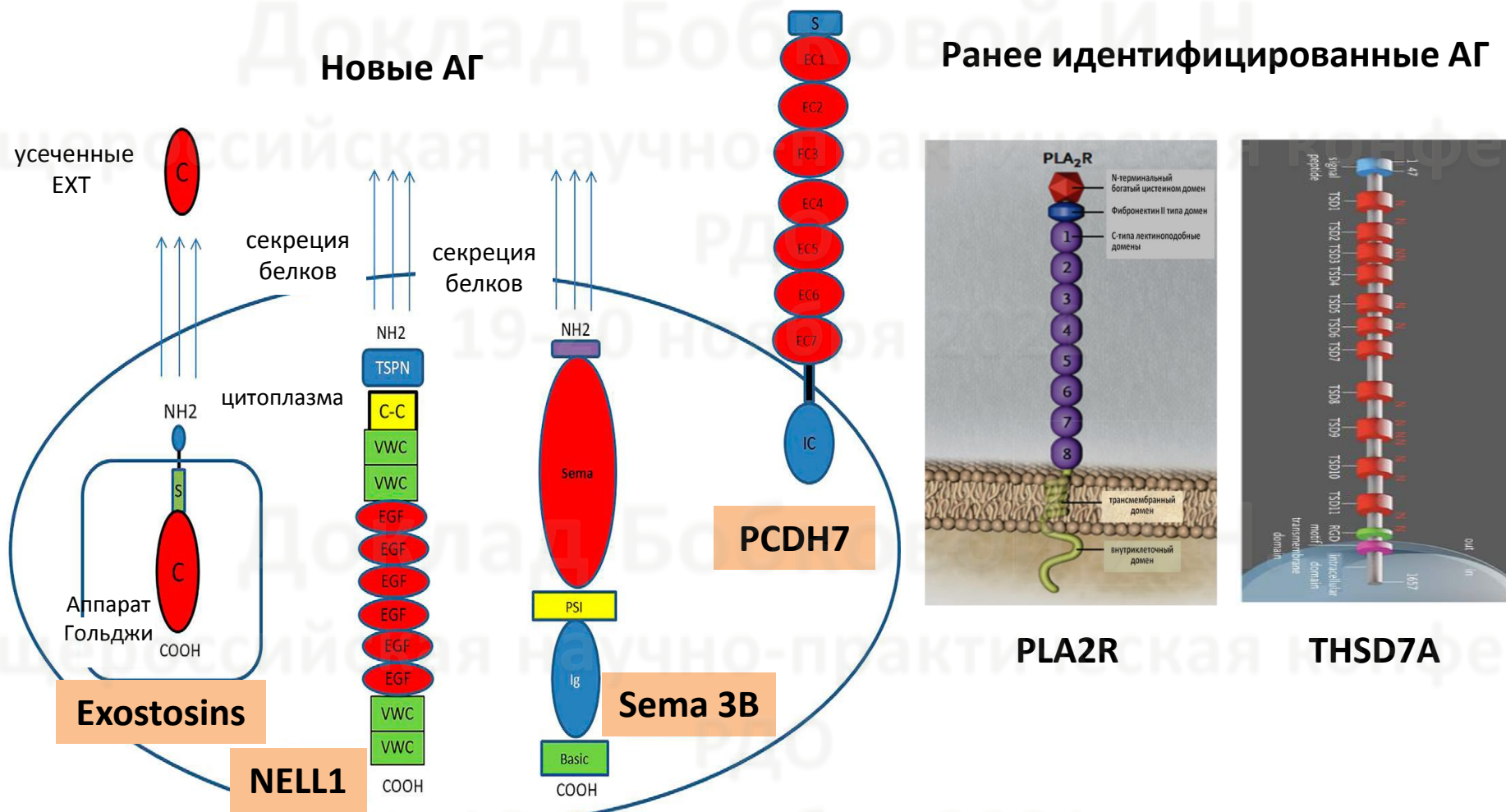
Доклад Бобковой И.Н.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО

19-20 ноября 2021

ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ ПОДОЦИТАРНЫЕ АУТОАНТИГЕНЫ



- EXT1/EXT2 – экзостозин 1/экзостозин 2
- NELL1 – невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста
- Sem3B – семафорин 3B
- PCDH7 – протокадгерин 7

ФОРМЫ МН, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗНЫМИ АНТИГЕНАМИ

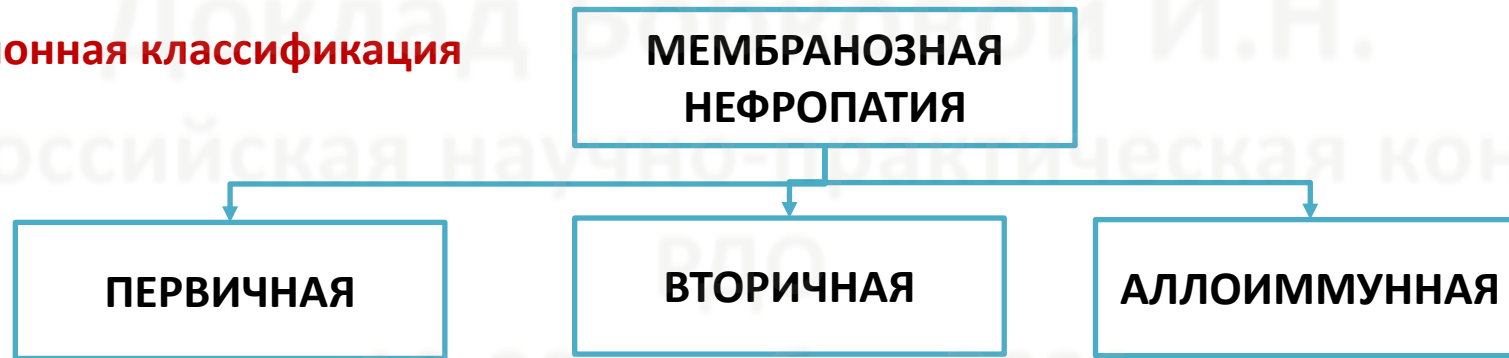
Форма МН	Этиология	Идентифицированные АГ/АТ	
Идиопатическая ≈ 80%	Неизвестна	<ul style="list-style-type: none"> • PLA₂R (≈80%) • THSD7A (≈1-5%) • NELL-1 (≈2,5%) • Sema3B (≈1%) • NCAM1 (≈2%) • PCDH7 	(IgG ₄) (IgG ₄) (IgG ₁) (IgG ₁ , IgG ₃) (IgG ₁) (IgG ₁ , IgG ₄)
Ассоциированная с другими состояниями ≈ 20 %	Аутоиммунные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • PLA₂R саркоидоз • EXT1/EXT2 СКВ и СЗСТ • NCAM1 СКВ 	(IgG ₄) (IgG ₁) (IgG ₁)
	Злокачественные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • THSD7A • NELL-1 • PCDH7 • PLA₂R 	(IgG ₄) (IgG ₁) (IgG ₁ , IgG ₄) (IgG ₄)
	Инфекции (HBV, HCV)	<ul style="list-style-type: none"> • PLA₂R 	(IgG ₄)
	<ul style="list-style-type: none"> • Антенатальная аллоиммунная МН • Развившаяся de novo в аллотрансплантате почки • Болезнь трансплантата против хозяина 	<ul style="list-style-type: none"> • NEP • ? • ? 	(IgG ₄ , IgG ₁)

PLA₂R- рецептор фосфолипазы А₂; **THSD7A** - домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7А; **EXT1/EXT2** – экзостозин 1/2; **NELL1** – невральный протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста; **N-CAM1** - молекулы адгезии нервных клеток; **Sem3B** – семафорин 3В; **PCDH7** – протокадгерин 7

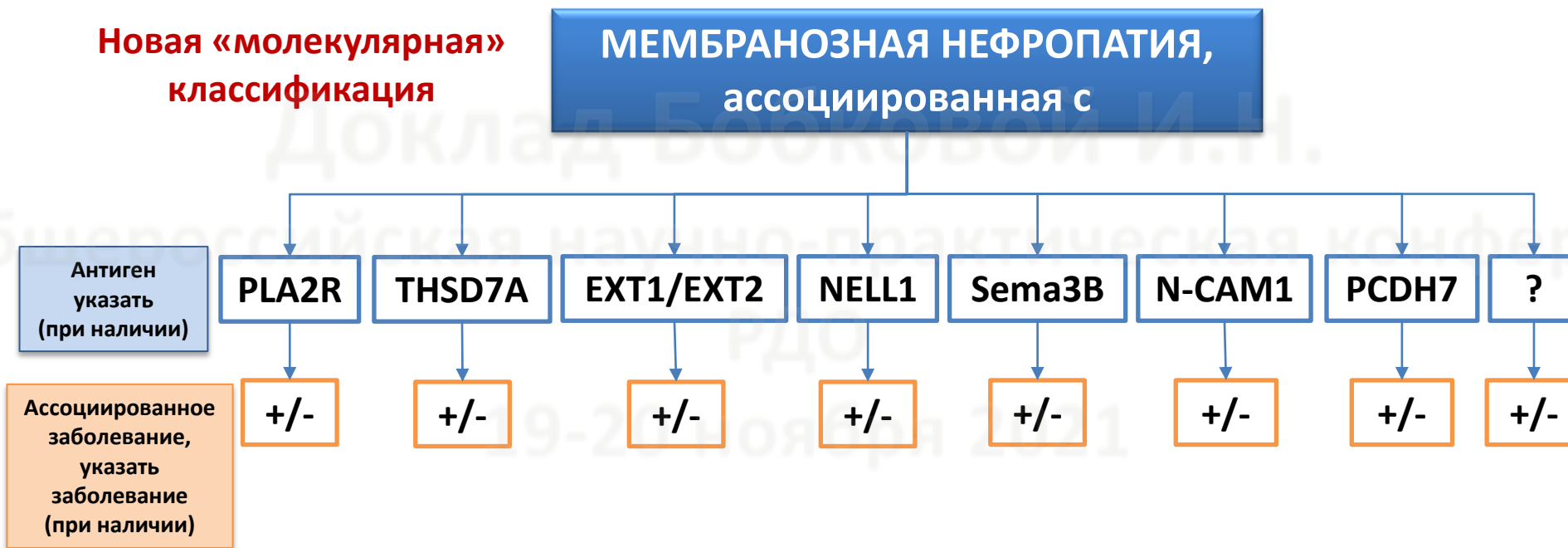
1. Sethi S. et al. New antigens in Membranous Nephropathy/ JASN 2021 32:268-278
2. Ahmad SB, Appel GB. Antigens, antibodies and membranous nephropathy: a decade of progress. Kidney Int. 2020 Jan; 97(1):29-31
3. Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2020. 15:287–313

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

Традиционная классификация



Новая «молекулярная» классификация



ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ МН

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Системная красная волчанка
Ревматоидный артрит
Дерматомиозит
Анкилозирующий спондилит
Системный склероз
Миастения gravis,
Буллезный пемфигоид
Аутоиммунный тиреоидит
Синдром Шегрена
Височный артериит
Болезнь Крона
Болезнь «трансплантата против хозяина»

ЛЕКАРСТВА/ТОКСИНЫ

Золото
Пеницилламин
Соединения ртути
Каптоприл
Пробеницид
Триметадион
НПВП
Ингибиторы ЦОГ-2
Клопидогрель
Литий
Формальдегид
Углеводороды

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Карциномы (легких, ЖКТ, почек, молочной железы, яичников, простата, полости рта и глотки, др.)
Некарциномы (Ходжкинская и неХоджкинская лимфомы, хроническая лимфоцитарная лейкомия, мезотелиома, меланома, нейробластома, Шваннома)

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сахарный диабет (ассоциация или причина?)
Саркоидоз
Серповидноклеточная анемия
Поликистоз почек
Дефицит α 1-антитрипсина
Болезнь Вебера-Христиана
Первичный билиарный цирроз
Системный мастоцитоз
Синдром Гийена-Барре
Уртикарный васкулит
Гемолитико-уремический синдром
Герпетиформный дерматит
Миелодисплазия

ИНФЕКЦИИ

HBV, HCV, HIV
Малярия Шистосомоз
Сифилис Филяриоз
Эхинококкоз Лепра
Энтерококковый эндокардит

Доклад Бобковой И.Н.
ДИАГНОСТИКА
МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ
(основные положения КР)

Доклад Бобковой И.Н.

РДО

19-20 ноября 2021

Рекомендуется пациентам с предполагаемым диагнозом МН при отсутствии противопоказаний выполнять биопсию почки с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного материала для подтверждения диагноза, оценки выраженности изменений, определения прогноза, выбора метода лечения (2 А).

Комментарии.

Проведение биопсии почки с морфологическими исследованиями препарата согласно установленному порядку для данного вида исследования является стандартным методом диагностики разнообразных диффузных поражений органа, что с убедительной доказательной базой отражено в КР по ХБП МЗ РФ 2021г. Прижизненные морфологические данные необходимы для определения адекватной этиотропной и патогенетической терапии с целью купирования активности патологического процесса, торможения прогрессирования и предупреждения неблагоприятных исходов болезни почек.

Диагноз МН основывается на результатах морфологического исследования ткани почки, которое чаще всего проводят в связи с выявлением у пациентов НС или стойкой субнефротической ПУ. Возможно выявление МН (как правило, вторичных форм или сочетания МН с другими вариантами поражения почек) у пациентов с остроснефритическим синдромом, прогрессирующей дисфункцией почек.

Рекомендуется взрослым пациентам с предполагаемым диагнозом МН (изолированный НС или стойкая субнефротическая ПУ в сочетании с сохранной фильтрационной функцией почек или медленно прогрессирующим ее нарушением) исследовать уровни АТ к PLA₂R для подтверждения/исключения диагноза МН, особенно при невозможности проведения биопсии почки (2В)

Комментарии.

Получены многочисленные доказательства того, что определение АТ к PLA₂R может использоваться для:

- диагностики МН (чув-ть≈ 80%, спец-ть ≈ 99%) - мета-анализ 15 исследований, включавших 2212 пациентов (710 пациентов с МН и 1502 пациентов, составивших контрольную группу) 95%ДИ-0,96-1
- диффдиагностики ее первичной и вторичной форм (чув-ть≈71%, спец-ть≈ 72%)
- мониторинга активности заболевания
- выбора и контроля проводимого лечения
- оценки прогноза (в т.ч. вероятности развития ремиссии)

В частности показано, что уровень АТ к PLA₂R коррелирует с вероятностью развития СР и ремиссий на фоне лечения: у пациентов с высокими титрами АТ к PLA₂R СР МН наблюдается гораздо реже, чем у пациентов с низкими титрами данных антител (4% и 38% соответственно). Высокие титры АТ к PLA₂R ассоциированы с меньшей вероятностью и более длительным временем достижения клинической ремиссии, а также с повышенным риском ухудшения функции почек. У пациентов с высокой активностью заболевания и массивной ПУ выявляют высокие титры АТ к PLA₂R в крови. И, наоборот, на фоне лечения уровни АТ к PLA₂R снижаются, становясь неопределяемыми в период ремиссии заболевания. Рецидив ИМН сопровождается нарастанием титра АТ к PLA₂R.

1) Ruggenti P. et al. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 2545-2558
2) Du Y et al. PLoS ONE. 2014; 9: e104936
3) Hofstra J.M. et al. J Am Soc Nephrol. 2012;23(10):1735-43
4) Hoxha E. et al. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 1357–1366

5) Radice A. et al. J of Nephrology. 2018 (31):271–278
6) De Vriese A.S. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):421-430
7) Zhang Q. et al.Sci Rep. 2017; 7(1):12049

Комментарии

- *Поскольку определение АТ к PLA₂R в сыворотке крови позволяет с высокой точностью установить диагноз ИМН и избежать потенциальных рисков, связанных с биопсией почки (гематома, кровотечение, взятие недостаточного для окончательного диагноза материала и др.), у пациентов с обнаруженными в сыворотке крови АТ к PLA₂R и характерной для МН клинической картиной (НС или субнефротическая ПУ, СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) предлагается не проводить пункционную биопсию почки только для подтверждения диагноза МН ввиду высокой специфичности серологической диагностики. Неинвазивная диагностика ИМН также может иметь дополнительные преимущества у пациентов с относительными противопоказаниями к биопсии почки (единственная почка, нарушение свертываемости крови и т.д.).*
- *Пациентам с повышенными титрами АТ к PLA₂R и нетипичной для МН клинической картиной (СКФ < 60 мл/мин/1,73м² в дебюте заболевания, острый нефритический синдром, быстро прогрессирующая почечная недостаточность и др.), а также пациентам с НС, сохраняющимся несмотря на снижение/исчезновение АТ к PLA₂R в процессе лечения, биопсия почки необходима для выявления дополнительных, помимо МН, морфологических изменений, лежащих в основе прогрессирования ХБП, которые могут повлиять на тактику лечения пациента и его прогноз*
- *Пациентам с характерной для МН клинической картиной (НС или стойкая субнефротическая ПУ, СКФ > 60 мл/мин/1,73м²) и отрицательными АТ к PLA₂R в сыворотке крови рекомендуется выполнение пункционной биопсии почки для подтверждения диагноза МН*

1) Bobart SA. Kidney Int. 2019; 95: 429-438

2) Larsen CP. Mod Pathol. 2013; 26: 709–715

3) Wiech T. Mod Pathol. 2019; 32: 1320-1328

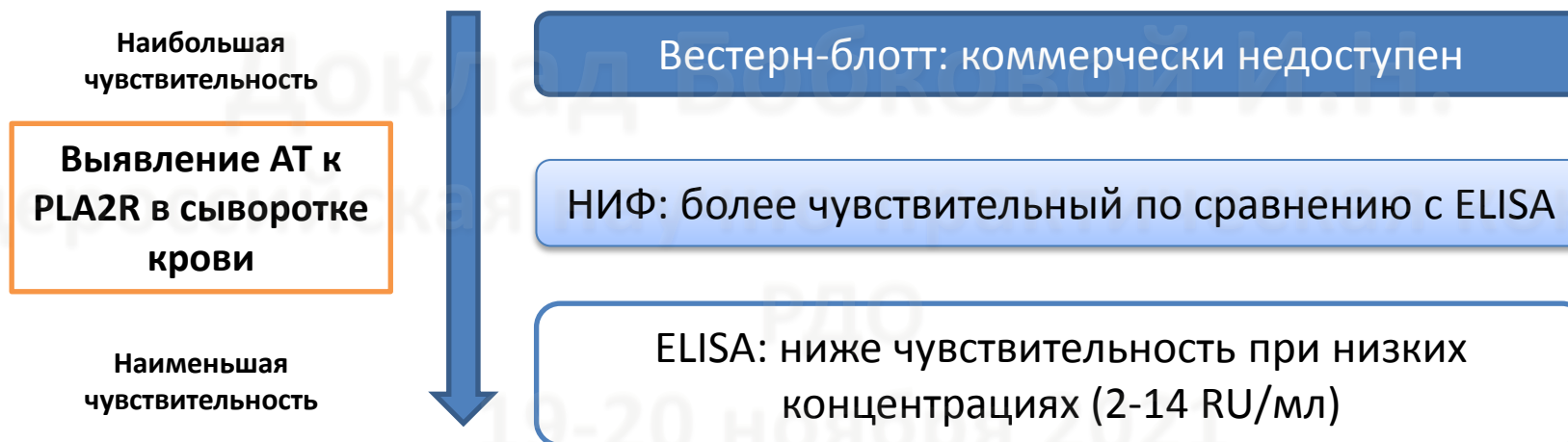
4) Li W. Front Med (Lausanne). 2018 (26); 5:101

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ПРОВЕДЕНИИ БИОПСИИ ПОЧКИ ПРИ МН



ОЦЕНКА УРОВНЕЙ АТ К PLA2R

Результат	НИФ, титры	ELISA, RU/мл
Вероятный	1:10 (+/-)	2-13
Положительный, уровень АТ		
Низкий	До 1:100 (+)	14-79
Средний	От 1:100 до 1:320 (++)	80-149
Высокий	От 1:320 до 1:1000 (+++)	≥150



НИФ – непрямая иммунофлюоресценция на трансфицированных клетках, гиперэкспрессирующих PLA2R

ELISA – твердофазный иммуноферментный анализ

Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН провести лабораторную диагностику, включая серологические и иммунологические тесты, для выявления заболеваний, с которыми может быть ассоциирована МН (2В)

Комментарии.

У 20% пациентов с МН выявляется вторичная форма заболевания.

В зависимости от экстраренальных проявлений для диагностики предполагаемого ассоциированного с МН заболевания могут быть исследованы следующие маркеры:

- *АНФ на HEp-2 клетках и/или иммуноблот АНФ, АТ к двухспиральной ДНК*
- *маркеры различных инфекций (в первую очередь, HCV, HBV, HIV, сифилиса)*
- *С3 и С4 фракции компонента и/или его активность;*
- *РФ, АТ к циклическому цитруллиновому пептиду;*
- *Криоглобулины;*
- *М-градиент (парапротеин) с количественной оценкой с помощью электрофореза белков сыворотки крови и мочи и иммунофиксации с панелью антисывороток (к IgG, IgA, IgM, каппа и лямбда цепям) и/или метода Freelit (иммунохимическая оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови) и др.*

Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным диагнозом МН, особенно в возрасте ≥ 55 лет, PLA2R-негативным, а также пациентам моложе 55 лет при наличии у них факторов риска развития злокачественных новообразований, проведение инструментального и лабораторного обследования для исключения злокачественных новообразований как причины паранеопластической МН (2В)

Комментарии.

Частота развития опухолей у больных МН в 9,8 (М) и 12,3 (Ж) раз выше, чем в общей популяции. Риск развития ассоциированной с опухолью МН увеличивался с возрастом, составляя около 2% у пациентов моложе 55 лет и достигая 20-25% у лиц в возрасте старше 60 лет.

В систематическом обзоре и метаанализе 6 наблюдательных исследований, включавшем 785 пациентов с МН, распространенность опухолей составила 10%, средний возраст пациентов на момент установления диагноза онкологического заболевания составил 67 лет, у 20% пациентов опухоль была диагностирована до манифестации МН, тогда как остальные случаи были диагностированы на момент биопсии почки или в период последующего наблюдения. Эти данные в достаточной степени обосновывают целесообразность онкопоиска у пациентов с МН старшей возрастной группы (≥ 55 -60 лет). Наиболее часто с МН ассоциированы рак легких, ЖКТ, простаты, молочных желез, щитовидной железы, что диктует необходимость проведения соответствующего лабораторного и инструментального обследования в рамках онкопоиска .

Злокачественные новообразования чаще выявляются у пациентов с МН, ассоциированной с АТ к THSD7A (33,3%), и у пациентов, у которых АТ к PLA2R или к THSD7A отсутствуют (10,4%), в то же время описаны редкие случаи выявления опухолей при PLA2R-позитивной МН (5,4%).

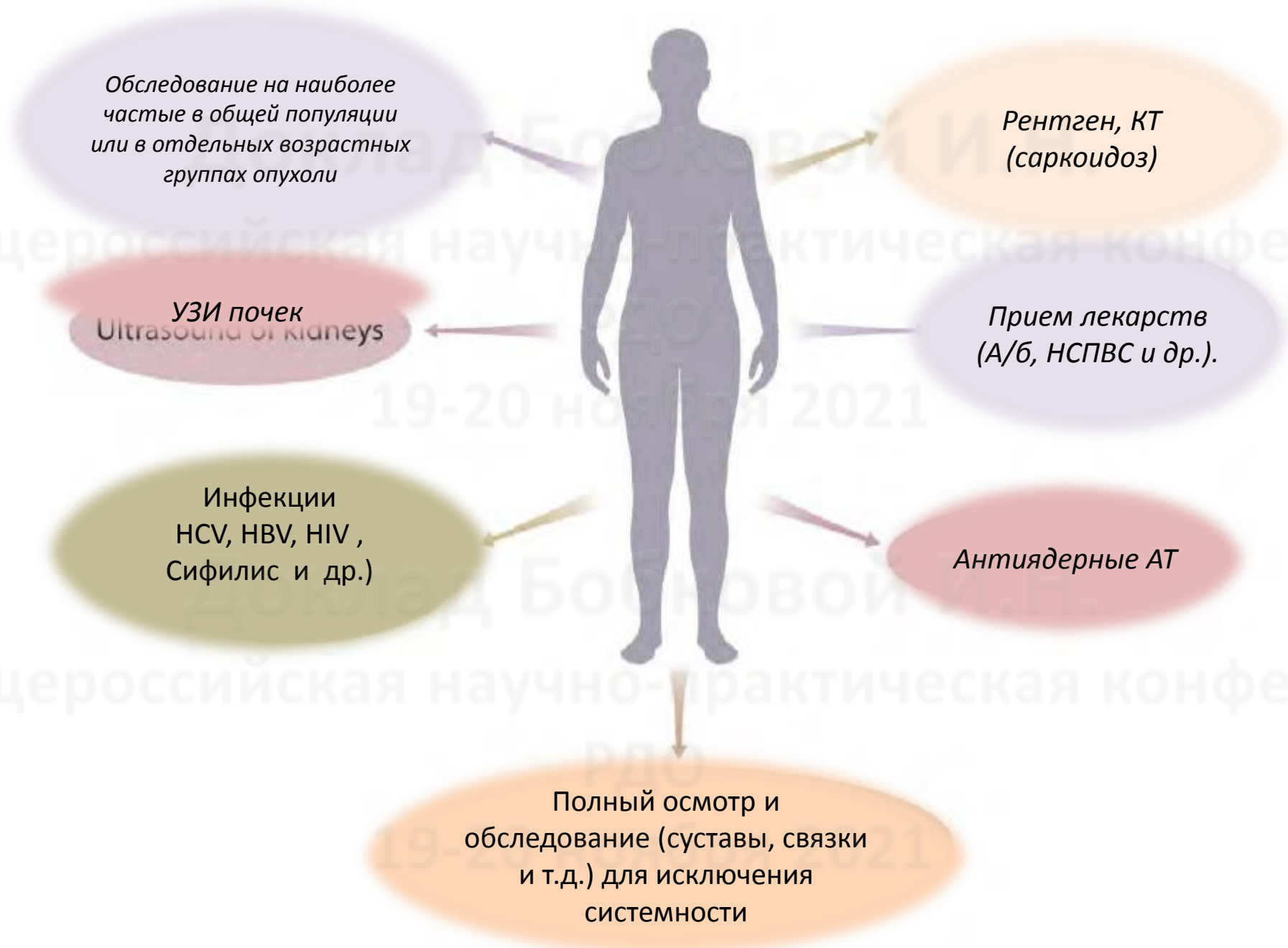
Следовательно, необходимо сохранять онконастороженность при обследовании пациентов с МН (особенно в старшей возрастной группе) независимо от их серологического статуса.

1) Lefaucheur C. Kidney Intern 2006; 70: 1510-1517

2) Hoxha E. J Am Soc Nephrol. 2017; 28(2): 520-531

3) Leeaphorn N. Am J Nephrol. 2014; 40:29-35

4) Vacchetta J. et al. Oncol Hematol. 2009; 70: 39-58



Доклад Бобковой И.Н.
ЛЕЧЕНИЕ
МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ
(основные положения КР)

Доклад Бобковой И.Н.

РДО
19-20 ноября 2021

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Пациенты с ИМН должны получать оптимальную поддерживающую терапию с целью предупреждения развития и коррекции имеющихся осложнений заболевания, что оказывает положительное влияние на течение нефропатии и значительно улучшает прогноз. Мероприятия в рамках поддерживающей терапии должны быть направлены на снижение ПУ и нормализацию АД, замедление скорости прогрессирования МН, профилактику и лечение метаболических и тромботических осложнений. В ряде случаев это позволяет отсрочить начало иммуносупрессивной терапии и/или уменьшить ее объем.

Важную роль играет модификация образа жизни, в том числе изменение диеты (ограничение потребления натрия, умеренное ограничение количества потребляемого белка, включение в рацион разрешенных продуктов), обеспечение адекватной физической активности, отказ от курения и ограничение потребления алкоголя

Рекомендуется всем пациентам с МН и ПУ > 0,5 г/сут при отсутствии противопоказаний проводить терапию препаратами, блокирующими активность РААС (иАПФ или БРА) с целью снижения протеинурии, замедления скорости прогрессирования ХБП и уменьшения риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности (1А).

ОЦЕНКА РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МН

Поскольку спонтанные ремиссии развиваются в среднем у трети пациентов с ИМН, а иммуносупрессивная терапия имеет побочные эффекты, то для принятия решения о ее начале необходимо оценить риск прогрессирования МН.

Факторы риска прогрессирования МН:

- ПУ > 4 г/сут, сохраняющаяся на уровне > 50% от исходных значений, несмотря на применение в течение 6 месяцев препаратов, блокирующих РААС
- Повышение концентрации креатинина в крови на $\geq 30\%$ в течение 6-12 месяцев с момента установления диагноза, которое не может быть объяснено другими причинами
- Высокий уровень АТ к PLA₂R
- Наличие тяжелых, инвалидизирующих и/или жизнеугрожающих симптомов, связанных с НС (тяжелый отечный синдром, ОПП, рецидивирующие инфекции, тромбозы)

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 приеме 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	Жизнеугрожающие осложнения НС, Быстрое снижение СКФ, не объяснимое ничем другим, кроме МН

ИНИЦИАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Не рекомендуется проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с ИМН с ПУ < 3,5 г/сут и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² ввиду низкого риска развития почечной недостаточности и отсутствия опасных осложнений (ЗВ)

Рекомендуется воздержаться от иммуносупрессивной терапии и продолжить прием ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с ИМН среднего риска, у которых в результате проводимой в течение 6-12 месяцев терапии блокаторами РААС наблюдается снижение ПУ на ≥ 50% от исходного значения (ЗВ)

1. Polanco N. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. JASN 2010, 21 (4) 697-704.
2. Hladunewich MA. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. CJASN 2009, 4 (9) 1417-1422
3. Kosmadakis G. Comparison of immunosuppressive therapeutic regimens in patients with nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. Ren Fail 2010; 32: 566-571

ИНИЦИАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Рекомендуется проведение иммуносупрессивной терапии пациентам с ИМН и НС при наличии хотя бы одного фактора риска прогрессирования нефропатии (протеинурия > 4 г/сут, необъяснимое быстрое снижение функции почек, высокий уровень АТ к PLA₂R, жизнеугрожающие осложнения НС и др.) для индукции ремиссии (2B)

Комментарии.

Результаты РКИ и когортных исследований с участием пациентов с ИМН, у которых имеется хотя бы один фактор риска, демонстрируют более благоприятные исходы у пациентов со спонтанными ремиссиями (СР) по сравнению с пациентами с персистирующим НС, более низкую частоту развития СР и более быстрые темпы прогрессирования ХБП у пациентов с ИМН с высокой ПУ (>8 по сравнению с >4 г/сут), худшие исходы при повышенном уровне креатинина на момент установления диагноза ИМН, а также более низкую вероятность развития СР у пациентов с высокими титрами АТ к PLA₂R. Кроме того, в РКИ доказано, что индуцированные лечением ремиссии связаны с улучшением прогноза. Выбор терапии зависит от клинических характеристик пациента, эффективности и доступности лекарственных средств, предпочтений пациента и врача, профиля побочных эффектов конкретного препарата

1. Polanco N. JASN 2010, 21 (4) 697-704.
2. Cattran DC. Kidney Int 1997; 51: 901–907
3. Glassock RJ.. Seminars in Nephrology 2003; 23 (4): 324-332
4. Yamaguchi M. Ren Fail. 2018 Nov; 40(1):435-441

ИНИЦИАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Рекомендуется проведение комбинированной терапии алкилирующими препаратами (циклофосфамид**, хлорамбуцил**) и ГКС (преднизолон**, метилпреднизолон**) в течение 6 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и признаками прогрессирования заболевания (снижение рСКФ, нарастание ПУ), а также пациентам с ИМН высокого и очень высокого риска для индукции ремиссии НС (1A)

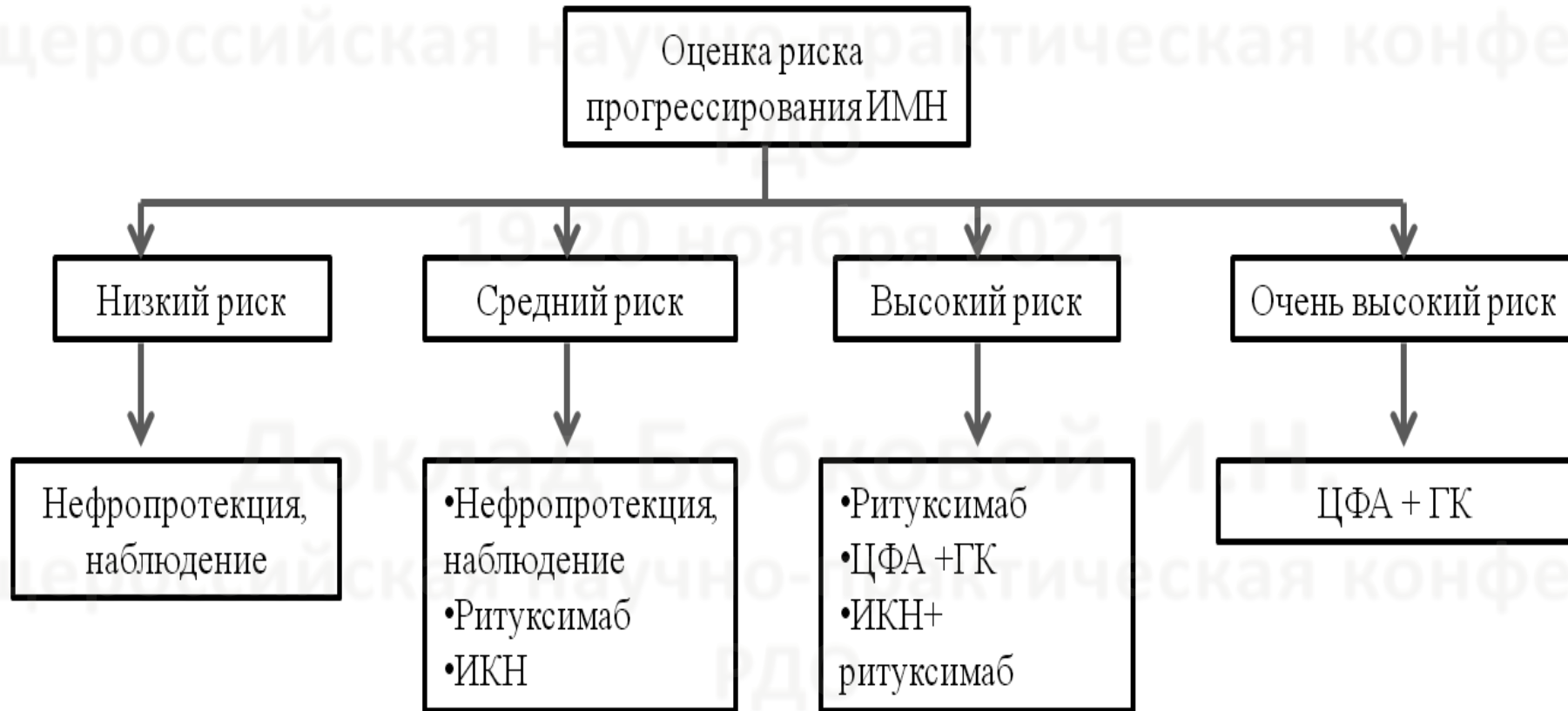
Рекомендуется для индукции ремиссии НС проведение терапии ингибиторами кальцинейрина (#такролимус**, циклоспорин**) в течение как минимум 6-12 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и стабильной СКФ и пациентам с ИМН высокого риска, у которых есть противопоказания к применению ГКС и/или алкилирующих препаратов (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфамида, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или которые отказываются от их циклического применения (1A)

Рекомендуется проведение терапии моноклональными антителами (#ритуксимаб**) в течение как минимум 6 месяцев пациентам с ИМН среднего риска и пациентам с ИМН высокого риска, у которых имеются противопоказания к применению ГКС и/или алкилирующих препаратов (достижение предельной безопасной кумулятивной дозы циклофосфамида*, тяжелый сахарный диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции и др.) или которые отказываются от их циклического применения, для индукции ремиссии НС (2B)

1. Donadio JV. *Kidney Int* 1974; 6: 431-439
2. Braun N. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 967
3. Ponticelli C. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-450
4. Kosmadakis G. *Ren Fail* 2010; 32: 566-571

5. [Fernández-Juárez G . *Kidney Int* 2021; 99:986](#)
6. . Dahan R. *JASN* January 2017, 28 (1) 348-358
7. Fervenza N *Engl J Med* 2019; 81:36-46
8. [Qiu TT. *Autoimmun Rev* 2017; 16:136](#)

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



ИНИЦИАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Алкилирующий препарат + ГК (циклический режим)	<ul style="list-style-type: none">• Метилпреднизолон 1 г в/в 3 дня подряд (1, 3, 5 месяц)• Преднизолон 0,5 г/кг/сут (1, 3, 5 месяц)• Циклофосфамид 2,5 мг/кг/сут (2, 4, 6 месяц)
Алкилирующий препарат + ГК (постоянный режим)	<ul style="list-style-type: none">• Метилпреднизолон 1 г в/в 3 дня подряд (а 1, 3, 5 месяцы)• 0,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев с постепенным снижением дозы• Циклофосфамид 1,5 мг/кг/сут 1-6 месяцев
Моноклональные антитела	<ul style="list-style-type: none">• Ритуксимаб 1 г в/в на 1-й и 15-й день (+ 100 мг метилпреднизолона перед каждым введением)• Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1-4 введения, интервал между введениями 1 нед (+ 100 мг метилпреднизолона в/в перед каждым введением)
ИКН	<ul style="list-style-type: none">• Такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сут, суточную дозу разделить на 2 приема равными дозами кажлдые 12 часов + преднизолон 10 мг/сут или метилпреднизолон 8 мг/сут (6-12 месяцев)• Целевая концентрация такролимуса в крови: 5-10 нг/мл
ИКН	<ul style="list-style-type: none">• Циклоспорин 3–5 мкг/кг/сут, суточную дозу разделить на 2 приема равными дозами кажлдые 12 часов + преднизолон 10 мг/сут или метилпреднизолон 8 мг/сут (6-12 месяцев)• Целевая концентрация циклоспорина в крови: 125-225 нг/мл
ИКН + ритуксимаб	<ul style="list-style-type: none">• Циклоспорин 3–5 мкг/кг/сут, суточную дозу разделить на 2 приема равными дозами кажлдые 12 часов + преднизолон 10 мг/сут или метилпреднизолон 8 мг/сут (6 месяцев) + ритуксимаб 1000 мг в/в на 1-й и 15-й день• Через 6 месяцев снижение дозы циклоспорина на 50 мг/сут каждые 3 недели до полной отмены ритуксимаб 1000 мг в/в на 1-й и 15-й день (если число CD19+ или CB19+B-лимфоцитов ≥ 5 клеток/мкл)

ИНИЦИАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИМН

Пациентам с ИМН высокого и среднего риска для индукции ремиссии не рекомендуется монотерапия #микофенолата мофетилом** (2C)

*применение #микофенолата мофетила** в качестве монотерапии неэффективно, в сочетании с глюкокортикоидами хоть и демонстрирует сопоставимую с алкилирующими препаратами и ИКН эффективность, но имеющаяся доказательная база данного лечения противоречива, невысокого качества, представлена в основном краткосрочными наблюдениями, а высокая частота рецидивов ИМН на фоне терапии #микофенолата мофетилом** существенно снижает ожидания успеха от данного терапевтического подхода при ИМН*

1. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2008; 52: 699-705
2. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 576-581.
3. Senthil N L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1926-1930

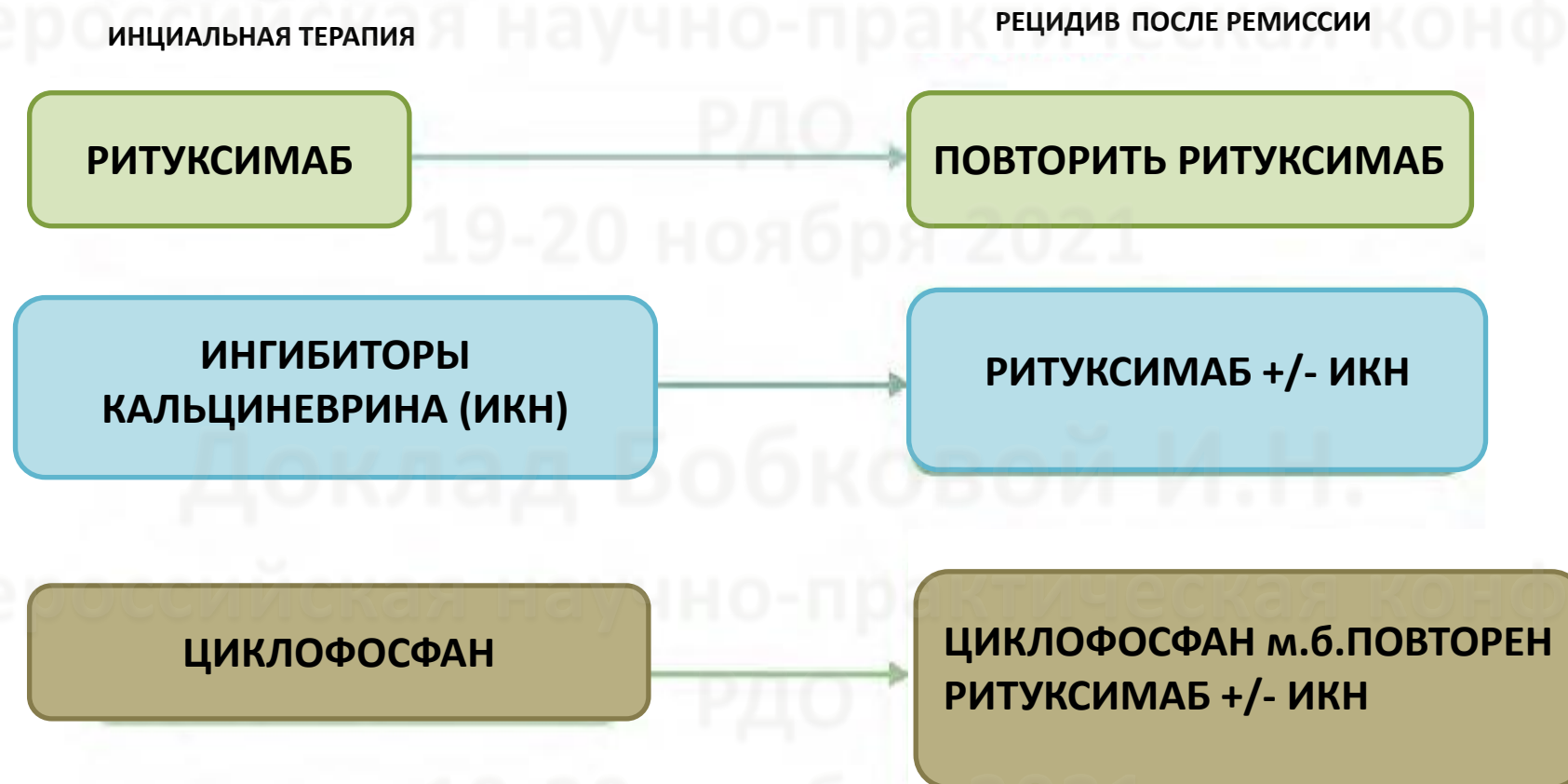
ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ИМН ПОСЛЕ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Рекомендуется пациентам с ИМН для купирования рецидива НС проводить лечение повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызывали ремиссию (но не более одного повторного курса для циклофосфида**) (ЗВ)

*В ряде наблюдательных исследований, показано, что при рецидивах ИМН, которые возникают приблизительно у трети пациентов, получивших курс инициальной терапии (как правило, после достижения частичной ремиссии), эффективно повторное введение алкилирующих препаратов/ГКС или ИКН, хотя полная ремиссия наступает только примерно в половине случаев. Такая стратегия позволяет уменьшить протеинурию и поддержать функцию почек у большинства пациентов. По данным отдельных наблюдательных исследований, #ритуксимаб** также может эффективно применяться для лечения рецидивов НС при ИМН, в частности у пациентов, ранее получавших ИКН и нуждающихся в снижении дозы этих препаратов .*

1. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1992; 7(Suppl 1): 85–90
2. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. Am J Nephrol 1999; 19: 474–479
3. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2036–2043
4. Segarra A, Praga M, Ramos N et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1083–1088

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ИМН ПОСЛЕ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ МН

Рекомендуется у пациентов с ИМН, резистентной к инициальной терапии алкилирующими препаратами/ГКС или ИКН, и стабильной функцией почек, для купирования НС использовать схемы лечения на основе #РТх** (ЗВ)

Рекомендуется у пациентов с ИМН, резистентной к инициальной терапии #РТх** или ИКН, и сниженной функцией почек для купирования НС использовать алкилирующие препараты/ГКС (ЗВ)

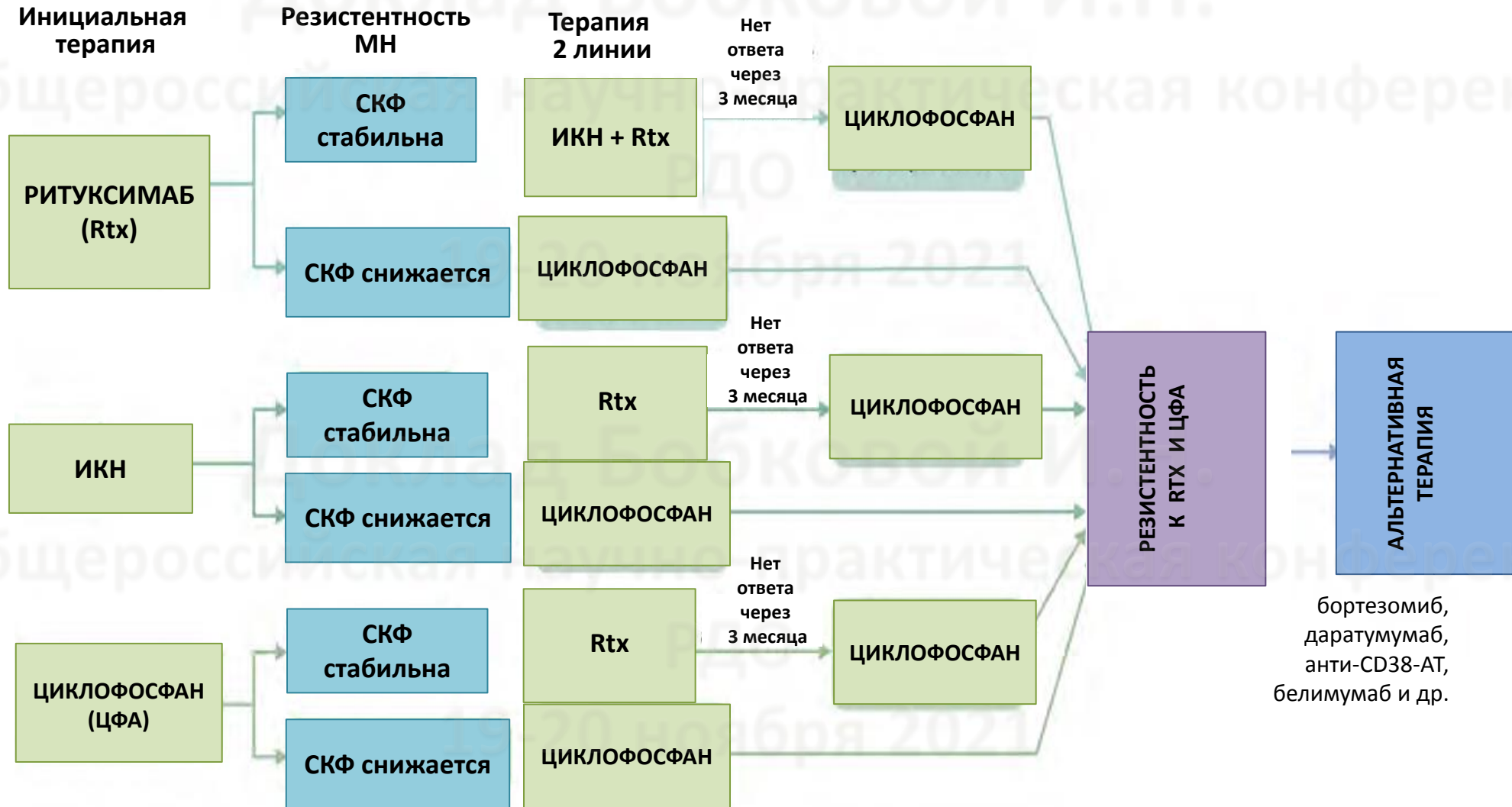
Эффективность альтернативных терапевтических стратегий при резистентной к лечению ИМН в настоящее время не может быть предсказана с какой-либо определенной степенью точности. Отсутствие ответа на один вид лечения не позволяет достоверно прогнозировать отсутствие ответа на другой режим. В связи с этим, к выбору терапии резистентных форм ИМН следует подходить индивидуально.

*При прогрессирующем снижении СКФ предпочтительнее использовать схему, включающую алкилирующие препараты и ГКС, поскольку такая терапия индуцирует ремиссию у значительно большего числа пациентов с ИМН, чем ИКН или #ритуксимаб**. Однако в этом случае необходимо учитывать, что кумулятивная доза ЦФА не должна превышать 10 г, если требуется сохранение фертильности пациента, и 25 г, чтобы ограничить риск злокачественных новообразований.*

*У пациентов, не ответивших на проводимую в течение 6 месяцев индукционную терапию ИКН, возможно альтернативное лечение на основе циклофосфида** в режиме, применяемом для индукции ремиссии. Однако у пациентов с установленной или прогрессирующей почечной недостаточностью при этом чаще развиваются побочные эффекты. #Ритуксимаб** может быть эффективен у пациентов с ИМН, ранее не ответивших на лечение ИКН или алкилирующими препаратами, особенно у пациентов с персистирующими повышенными титрами АТ к PLA_2R .*

*При применении #ритуксимаба** в качестве альтернативного метода лечения следует оценить динамику ПУ и АТ к PLA_2R через 3 месяца после введения препарата, чтобы определить целесообразность продолжения данной терапии или необходимость изменения терапевтической тактики.*

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ МН



ПОДХОД К ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НС

