

Современные подходы к лечению СЗ-гломерулопатии

Каган М.Ю.
ГАУЗ «ОДКБ» г.Оренбург
2022г

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
 29 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Адаптировано из
 Zipfel P. et al. Complement
 catalyzing glomerular diseases.
 Cell and Tissue Research (2021)
 385:355–370

Аутоантитела

- Циклофосфамид
- Плазмообмен
- Ритуксимаб
- Циклоспорин
- Такролимус

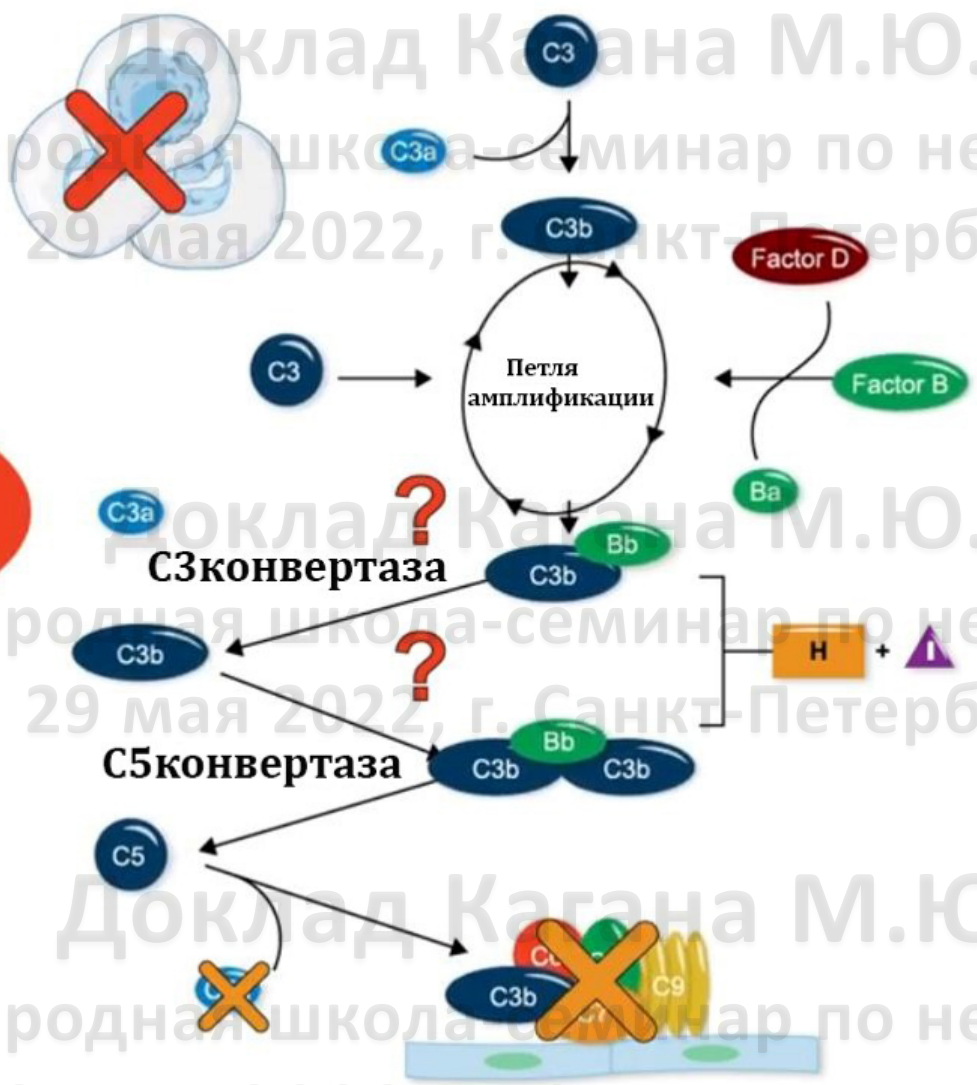
- ММФ и стероиды

Экулизумаб

Анафилотоксин

Альтернативный путь

Генетические факторы



Плазмообмен

Экулизумаб

Мембраноатакующий комплекс

Имеются ли рандомизированные контролируемые исследования при MPGN/DDD/C3GN?

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Pediatr Nephrol (1992) 6: 123–130
© IPNA 1992

**Pediatric
Nephrology**

Original article

Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone – a report of The International Study of Kidney Disease in Children

Penina Tarshish¹, Jay Bernstein², Jonathan N. Tobin¹, and Chester M. Edelmann Jr¹

¹ Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Avenue, Bronx, New York, USA

² William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA

Received February 13, 1991; received in revised form November 11, 1991; accepted November 15, 1991

80 пациентов – дети 5,2 – 16,9 лет

СКФ ≥ 70 мл/мин, протеинурия ≥ 40 мг/м² в час

47 – Преднизон 40 мг/м² через день

33 – Плацебо (лактоза)

Оценка результатов через 130 месяцев

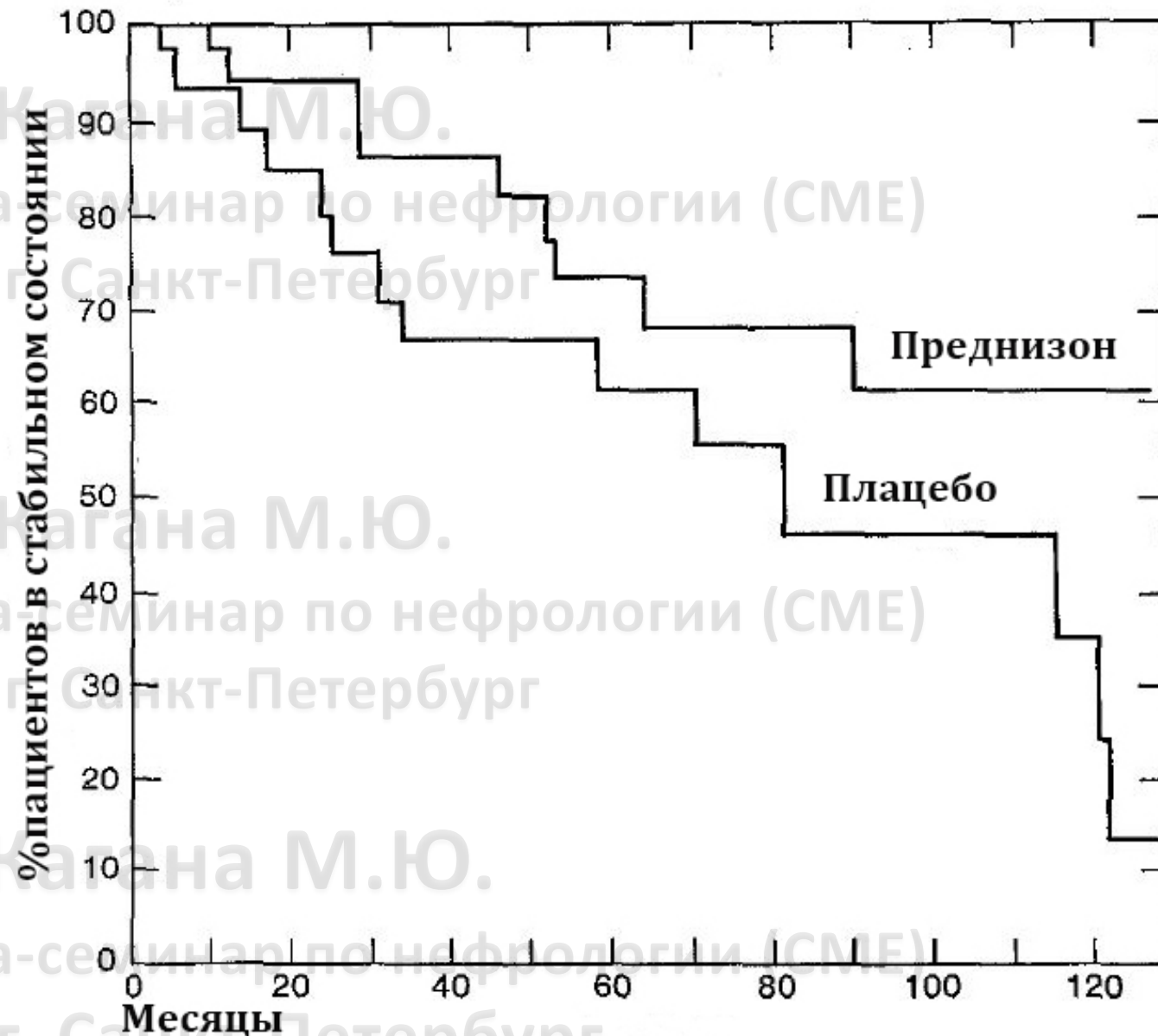
Средняя продолжительность терапии – 41 месяц

МКГН тип I - 42

МКГН тип II - 14

МКГН тип III – 17

Без определённого типа - 7



Адаптировано из Tarshish P. et al. 1992

Медицинский центр Колумбийского университета (США)

73 пациента

- Проведен анализ карт всех пациентов с С3-гломерулопатией с 1997 г по 2015 г.
- Нефробиоптаты пациентов до 2010 года были пересмотрены и было признано, что они соответствуют профилю С3 гломерулопатии на основе консенсуса 2013 г
- Полная ремиссия - стабильная или улучшенная рСКФ со снижением протеинурии до <0,5 г/г креатинина)
- Частичная ремиссия (стабильная или улучшенная рСКФ со снижением протеинурии на 50% до 0,5–3,5 г/г креатинина)
- Средний период наблюдения 32 месяца

Ответ на неспецифическую иммуносупрессию у 73 пациентов с С3 гломерулопатией (Колумбийский университет + Университет Стамбула)



Rupali S. Avasare, Pietro A. Canetta, Andrew S. Bomback, Maddalena Marasa, Yasar Caliskan, Yasemin Ozluk, Yifu Li, Ali G. Gharavi and Gerald B. Appel. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. Multicenter Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Mar 7;13(3):406-413.

Группа ММФ + КС – 30 пациентов

- Средний возраст – 25 лет
- Средний уровень протеинурии 3200 г\г креатинина
- ММФ 1000 мг x 2 раза в день в среднем 24 месяца
- 28 + КС, 25 + иАПФ, или БРА
- 20 ответили на терапию (частичная, или полная ремиссия)
- 14 – С3- нефритический фактор, или АТ к фактору Н
- 22 – полноэкзомное секвенирование
- У 12 выявлено 18 вероятно патогенных генетических вариантов
- Ни один из этих вариантов ранее не был известен, как патогенный
- 12 этих вариантов были у ответивших на терапию и 6 у резистентных

- «In our analysis, no clinical, histologic, or genetic variable was associated with response to therapy»

- В нашем анализе не было отмечено связи между ответом на терапию и клиническими, гистологическими или генетическими вариантами.

Rupali S. Avasare, Pietro A. Canetta, Andrew S. Bomback, Maddalena Marasa, Yasar Caliskan, Yasemin Ozluk, Yifu Li, Ali G. Gharavi and Gerald B. Appel. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. Multicenter Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Mar 7;13(3):406-413.

Ретроспективное, мультицентровое, обсервационное исследование. 35 нефрологических отделений, объединённых в the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- 97 пациентов получали иммуносупрессию
- 1995 – 2018 гг
- Средний период наблюдения 46 месяцев (22-112 месяцев)
- 81 C3GN + 16 DDD
- 42 пациента ММФ + КС

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Caravaca-Fontan F. et al. Mycophenolate mofetil in C3 glomerulopathy and pathologic drivers of the disease. Clin J Am Soc Nephrol 15: 1287– 1298, 2020

Испанское исследование 2020г

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Полная ремиссия : pСКФ > 60 мл/мин / 1.73 м² и протеинурия <0.5 г/24 ч.
- Частичная ремиссия: уменьшение протеинурии на 50% и более (уровень протеинурии < 3.5 г/24ч у пациентов с нефротическим уровнем протеинурии до лечения) плюс стабилизация ($\pm 25\%$), или улучшение pСКФ

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Caravaca-Fontan F. et al. Mycophenolate mofetil in C3 glomerulopathy and pathologic drivers of the disease. Clin J Am Soc Nephrol 15: 1287– 1298, 2020

Испанская когорта

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Дети



Взрослые

Доклад Кагана М.Ю.
XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Кагана М.Ю.
XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Испанская когорта

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

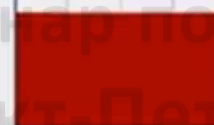


**Антитела против
КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА**
30%

C3 нефритический фактор



Анти-фактор H



0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26

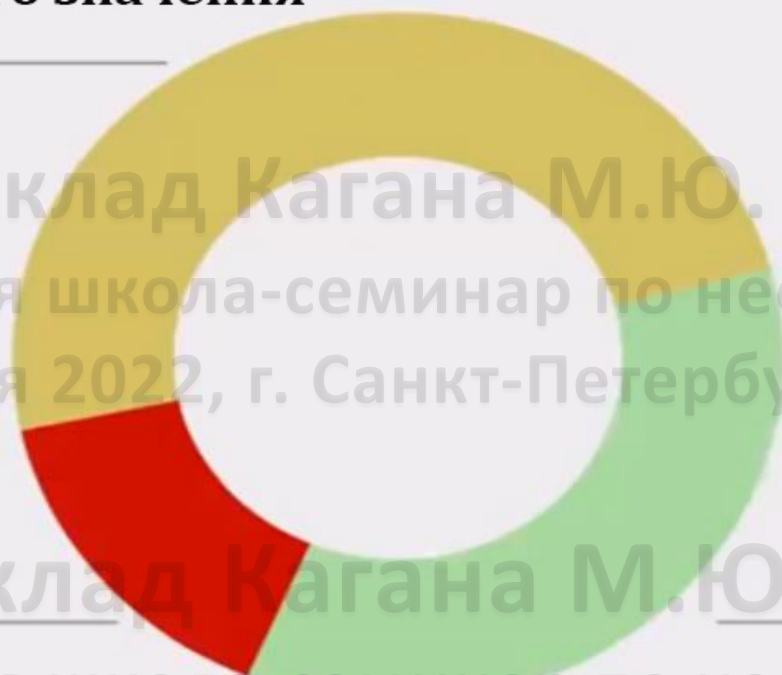
Испанская когорта

Генетика

118 редких вариантов

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Варианты неопределённого значения
N=58



Патогенные варианты
N=18

Доброкачественные варианты
N=42

CFH, CFI, C3, CFB, CFHRs

Испанская когорта

Лечение

Доклад Кагана М.Ю.

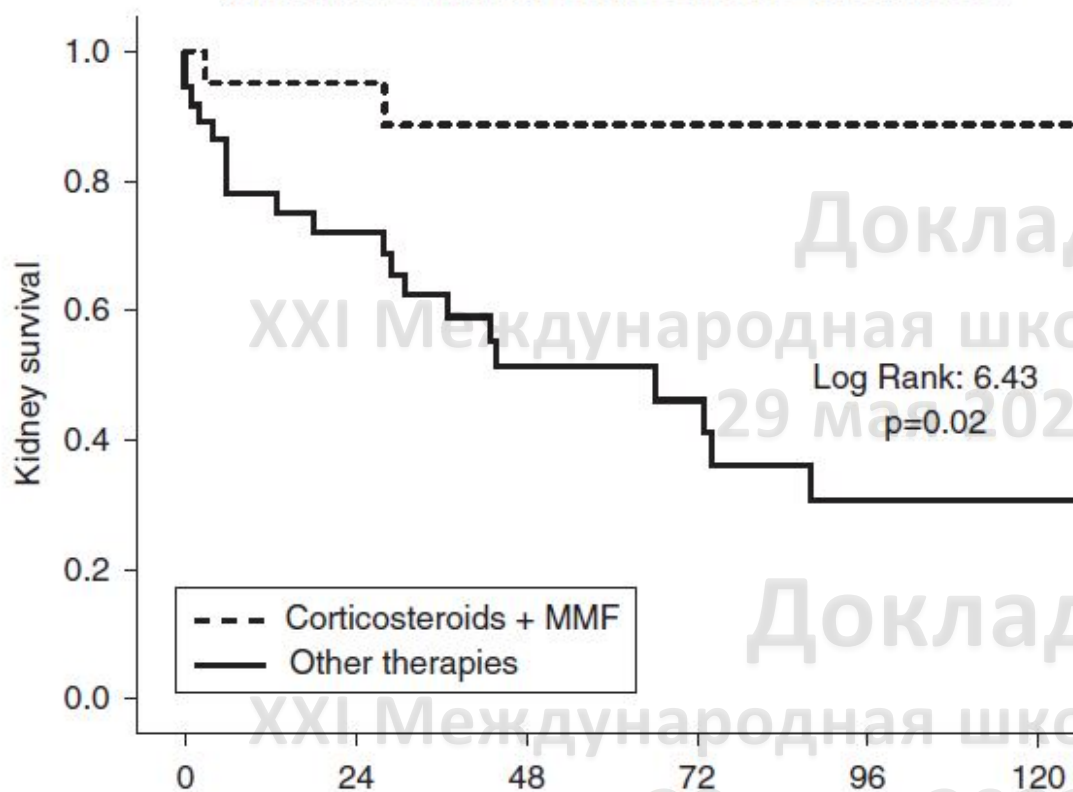
XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

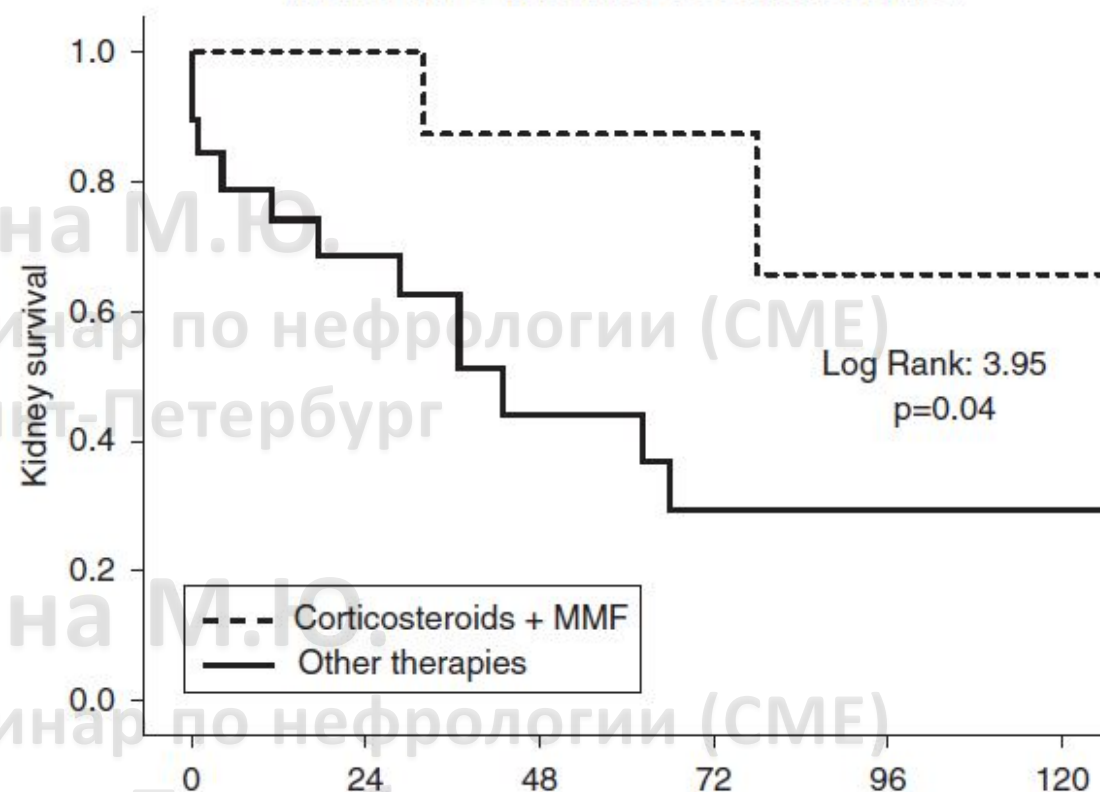


Почечная выживаемость у пациентов на ММФ + КС по сравнению с другими вариантами терапии

PATIENTS WITH PATHOGENIC VARIANTS



PATIENTS WITH AUTOANTIBODIES



Испанское исследование 2020г

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- «The therapeutic superiority of corticosteroids plus MMF was observed both in patients with complement abnormalities and with autoantibodies. However, patients with pathogenic variants in complement genes only achieved partial remission, whereas complete remissions were common among patients with autoantibody-mediated forms».
- **Терапевтическое преимущество кортикостероидов плюс ММФ перед другими методами терапии наблюдалось как у пациентов с аномалиями комплемента, так и у пациентов с аутоантителами. Однако, у пациентов с патогенными вариантами генов комплемента достигалась только частичная ремиссия, в то время как у пациентов с вариантами, опосредованными аутоантителами, часто отмечались полные ремиссии**

Peleg Y. Appel J.B. Mycophenolate Mofetil Treatment of C3 Glomerulopathy. CJASN 15: 1234-1236, 2020.

- «Interestingly, although autoantibody-positive patients had numerically higher response rates with more complete remissions than patients with pathogenic genetic variants, both groups had improved kidney survival with corticosteroid and MMF compared with other therapies. Thus, the defect in the complement system did not predict response to treatment in this study».
- **«Интересно, что, хотя у пациентов с положительным результатом на аутоантитела была более высокая частота ответа с более полными ремиссиями, чем у пациентов с патогенными генетическими вариантами, обе группы улучшили выживаемость почек при применении кортикостероидов и ММФ по сравнению с другими видами лечения. Таким образом, характер дефекта в системе комплемента не предсказывал ответ на лечение в этом исследовании».**

Рекомендуемый подход к лечению C₃-гломерулопатии^a

Recommended treatment approach for C₃G^a

Все пациенты	<ul style="list-style-type: none">• Оптимальное артериальное давление (рекомендуемое артериальное давление ниже 90% нормы у детей и ≤ 120/80 мм рт. ст. у взрослых)<ul style="list-style-type: none">- Приоритетными препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина• Оптимальное питание как для нормального роста детей, так и для поддержания нормальной массы тела у взрослых• Контроль липидного обмена
Заболевание средней степени тяжести	<p>Описание.</p> <ul style="list-style-type: none">• Белок мочи более 500 мг/сут, несмотря на поддерживающую терапию или• Воспаление средней степени выраженности в почечном биоптате или• Недавнее повышение уровня креатинина сыворотки, указывающее на риск прогрессирования болезни <p>Рекомендации</p> <ul style="list-style-type: none">• Преднизолон• Микофенолата мофетил
Заболевание тяжелой степени	<p>Описание</p> <ul style="list-style-type: none">• Белок мочи более 2000 мг/сут, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или• Тяжелое воспаление, представленное эндо- или экстракапиллярной пролиферацией с или без формирования полулуний, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или• Повышенный уровень креатинина сыворотки, указывающий на риск прогрессирования болезни в дебюте, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию <p>Рекомендации</p> <ul style="list-style-type: none">• Пульс-терапия метилпреднизолоном так же, как другая антиклеточная иммуносупрессивная терапия, имеет ограниченный эффект при быстро прогрессирующей болезни• Недостаточно данных для рекомендации экулизумаба как препарата первой линии для лечения быстро прогрессирующей болезни

^a Основаны на единичных небольших проспективных исследованиях, описаниях случаев и мнении экспертов.

KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES.

- 8.2.2 C3 glomerulopathy
- Practice Point 8.2.2.1: In the absence of a monoclonal gammopathy, C3G in patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with MMF plus glucocorticoids, and if this fails, eculizumab should be considered.
- Practice Point 8.2.2.2: Patients who fail to respond to the treatment approaches discussed in 8.2.2.1 should be considered for a clinical trial where available.
- Пациентам с СЗГП, после исключения моноклональной гаммапатии и при средне-тяжелом или тяжелом течении в качестве терапии первой линии предлагается ММФ + глюкокортикоиды. При неудаче этой терапии следует подумать об экулизумабе.
- В случае отсутствия эффекта от терапии пациенты должны рассматриваться для включения в клинические исследования .

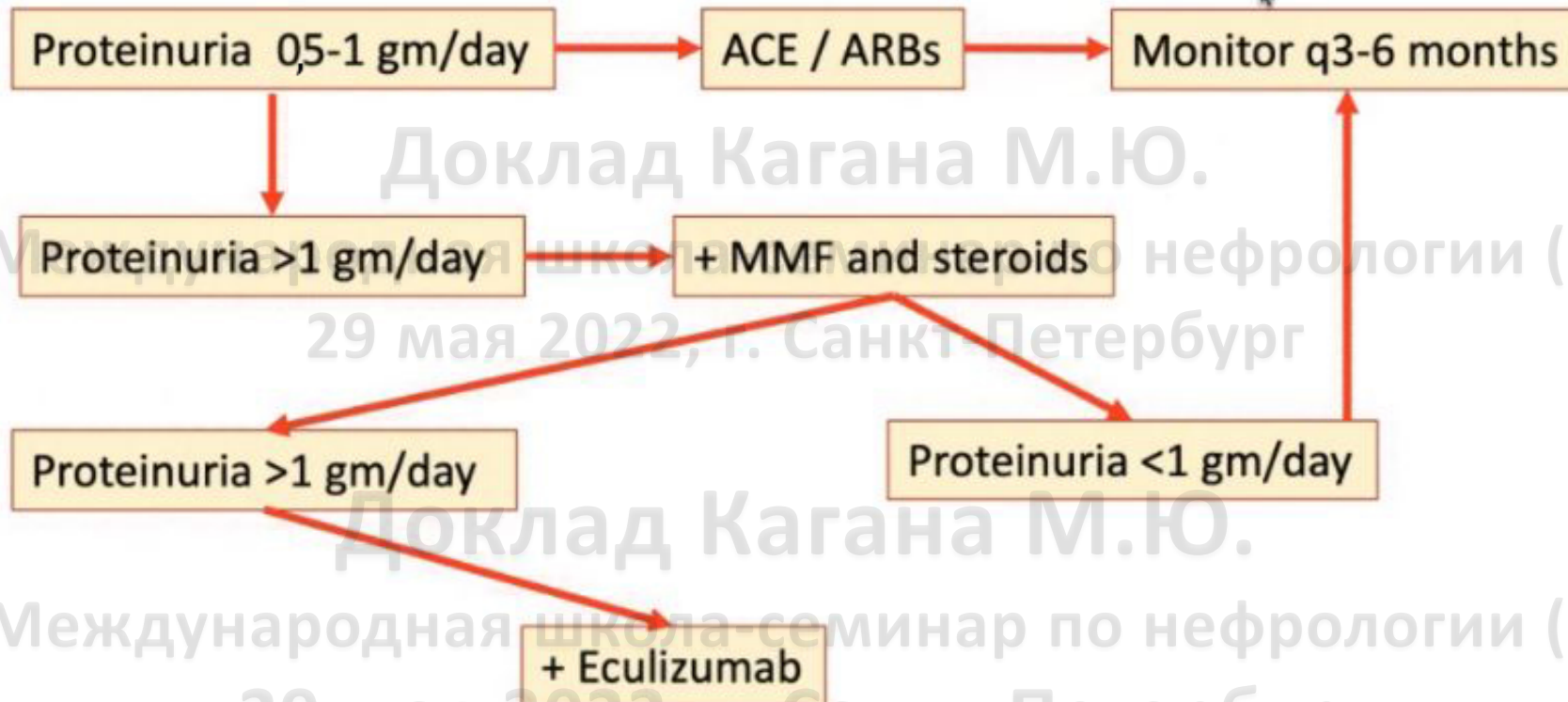


KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES.

- Practice Point 8.2.1.3: For patients with idiopathic ICGN and proteinuria <3.5 g/d, the absence of the nephrotic syndrome, and a normal eGFR, we suggest supportive therapy with RAS inhibition alone.
- **Пациентам с идиопатическим ИКГН и протеинурией <3.5 г/день, отсутствии нефротического синдрома и нормальной рСКФ мы предлагаем только поддерживающую терапию с применением ингибиторов РААС**



XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
29 мая 2022, г. Санкт-Петербург
Обзор терапии



UpToDate апрель 2022г

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Наш подход к началу иммуносупрессивной терапии основан на тяжести заболевания. Исходя из собственного клинического опыта мы выбрали произвольный порог протеинурии 1,5 г/день.

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Authors: Tal Kopel, MD, David J Salant, MD

Section Editors: Richard J Glassock, MD, MACP, Fernando C Fervenza, MD, PhD

Deputy Editor: Albert Q Lam, MD

Лечение средне-тяжёлых и тяжёлых форм менее агрессивных, чем БПГН

- ММФ – 1000 мг x 2 раза в день
- Преднизон 20 мг ежедневно, или 40 мг через день
- Мониторирование протеинурии и креатинина сыворотки



Стабилизация

- ММФ – 6 месяцев?
- Преднизон 9 месяцев
- Мониторирование



- Рецидив – возобновление терапии : ММФ - долго

6 месяцев терапии ММФ + КС

Нет эффекта и/или ухудшение почечной функции

- Прекратить ММФ и КС
- Экулизумаб, или участие в клиническом исследовании
- При генетическом дефекте фактора Н – прекратить ММФ и КС



- Инфузии СЗП или плазмообмен

Доклад Кагана М.Ю. БТГН

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Метилпреднизолон в\в 500 мг – 1000 мг – 3 дня подряд, затем
- Преднизон через рот 60 мг в день до достижения ремиссии, затем снижение и отмена через 6 месяцев
- ЦФ через рот 1,5 -2,0 мг/кг/день – 3-6 месяцев в зависимости от эффекта
- ММФ (вместо ЦФ) через рот 1,5 – 2,0 г/день по крайней мере 6 месяцев

Kopel T, Salant D. UpToDate 2022

- + Экулизумаб 1200 мг в\в каждые 2-4 недели. Отмена при отсутствии эффекта через 3 месяца

Quintrec M. L. et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2018 Jul;72(1):84-92.

БТТГН при дефекте фактора H

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Иммуносупрессия + плазмообмен или инфузии СЗП

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Кагана М.Ю.

Krmar RT, Holtbäck U, Linné T, et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. Clin Nephrol 2011; 75 Suppl 1:4.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Экулизумаб при рефрактерном течении

- Не приводит у уменьшению депозиции компонентов С3 в гломерулах
- Предпочтительнее, чем продолжение ММФ + КС
- В\в 900 мг в неделю 4-5 недель, затем
- 1200 мг каждые 2 недели
- При эффекте – продолжительность 12 месяцев, при рецидиве после отмены – возобновление терапии
- При отсутствии эффекта – отмена через 3 месяца

Quintrec M. L. et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab
in Patients With C3 Glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2018
Jul;72(1):84-92.

Плазмообмен и инфузии СЗП

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- У пациентов с генетическим дефектом фактора Н , и, возможно, с аутоантителами к фактору Н при неэффективности ММФ + КС
- 1 раз в 2 недели 6-12 недель
- Плазмообмен с СЗП (не альбумин)
- При эффекте – продолжить. Как долго?
- При отсутствии эффекта отменить

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Kopel T, Salant D. UpToDate 2022

Ритуксимаб – противоречивые данные

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Успех –

Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. Clin Nephrol 2015; 83:57.

Доклад Кагана М.Ю.

- Неудача

Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. N Engl J Med. 2012 Mar;366(12):1161-3.

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Катана М.Ю. Бортезомиб

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- 21-летний мужчина с СЗГН
- Аутоантитела к фактору Н
- Тяжёлый нефротический синдром со снижением СКФ
- Несмотря на лечение ММФ + КС, экулизумабом, ритуксимабом и плазмаферезом
- Бортезомиб – 4 месяца терапии :1,6 мг x 2 раза в неделю – 2 недели, затем перерыв 1 неделя: быстро снизились уровни аутоантител, С3 в норме, улучшилась морфология - ремиссия

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Hui JW, Banks M, Nadasdy T, Rovin BH, Abbott JK. Use of Bortezomib in the Treatment of C3 Glomerulonephritis Refractory to Eculizumab and Rituximab. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):951

Alternative Pathway

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**Несмотря
на текущую терапию
СЗГП
часто прогрессирует**

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Terminal complement pathway

Адаптировано
из Nester C.M.
2022

Не только экулизумаб, не только aГУС и ПНГ

Доклад Кагана М.Ю.

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

**Фактор D
ингибитор**
Danicoran

**Фактор В
ингибитор**
Iptacoran



**C5aR
ингибитор**
Avasoran

**C3
ингибитор**
Pegcetacoplan

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Адаптировано
из Nester C.M.
2022

Возврат СЗГП после трансплантации

XXI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)

29 мая 2022 г. Санкт-Петербург

- Протеинурия субнефротическая $<3,5$ г/сут стабильная рСКФ :
иАПФ) или БРА (2С).

Цель: протеинурия <1 г/день и АД $<130/80$ мм рт.ст.

Режим иммуносупрессии прежний

Рассмотреть возможность плазмообмена, инфузий СЗП, ритуксимаба, экулизумаба

Для пациентов с протеинурией $\geq 3,5$ г/сут и БПГН Пероральный ММФ 750 мг х два раза в день) + в\в пульсы МП 500 мг в день в течение трех дней), затем микофенолат в той же дозе с пероральным преднизоном (1 мг/кг/день) с максимальной дозой 60 мг в сутки. Этот режим можно продолжать до ремиссии или максимум 12 недель.

Пациентам, получающие азатиоприн следует прекратить этот препарат во время приема ММФ.

+ Рассмотреть возможность плазмообмена, особенно при генетическом дефекте фактора Н.

Authors: Anuja Java, MD, Daniel C Brennan, MD, FACP

Section Editor: Christophe Legendre, MD

Deputy Editor: Albert Q Lam, MD UpToDate 2022

Заключение

- Вне зависимости от механизма активации альтернативного пути комплемента терапия:

первой линии - ММФ + КС,

второй линии – экулизумаб

При БПГН – пульсы МП + ЦФ или ММФ + экулизумаб

Возможны ритуксимаб при аутоиммунных вариантах и плазмообмен и инфузии СЗП

- Целый ряд препаратов, блокирующих комплемент , проходят клинические испытания
- Вероятно, эффективность различных блокирующих комплемент препаратов и/или их сочетаний будет зависеть от механизма болезни

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!