

ВЫБОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

КРАСНОВА Т.Н.

ИНТЕГРАЛЬНОЕ МЕСТО НЕФРОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

РЕВМАТОЛОГИЯ

- системная красная волчанка
- ревматоидный артрит
- системные васкулиты
- антифосфолипидный синдром

ТОКСИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

- лекарственная болезнь
- алкогольная болезнь
- наркомании
- токсикомании
- лучевая болезнь

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ АМИЛОИДОЗ СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- инфекция вирусами гепатита
- ВИЧ - инфекция
- подострый инфекционный эндокардит
- сепсис

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- сахарный диабет, подагра, ожирение
- атеросклероз (ишемическая болезнь почек)

ОНКОЛОГИЯ И ГЕМАТОЛОГИЯ

- солидные опухоли
- лимфогранулематоз и другие лимфомы
- моноклональные гаммапатии

ЛЮБОЙ БОЛЬНОЙ МОЖЕТ СТАТЬ «НЕФРОЛОГИЧЕСКИМ»

прогрессирование многих заболеваний подразумевает вовлечение почек

лечение различных болезней может осложняться поражением почек

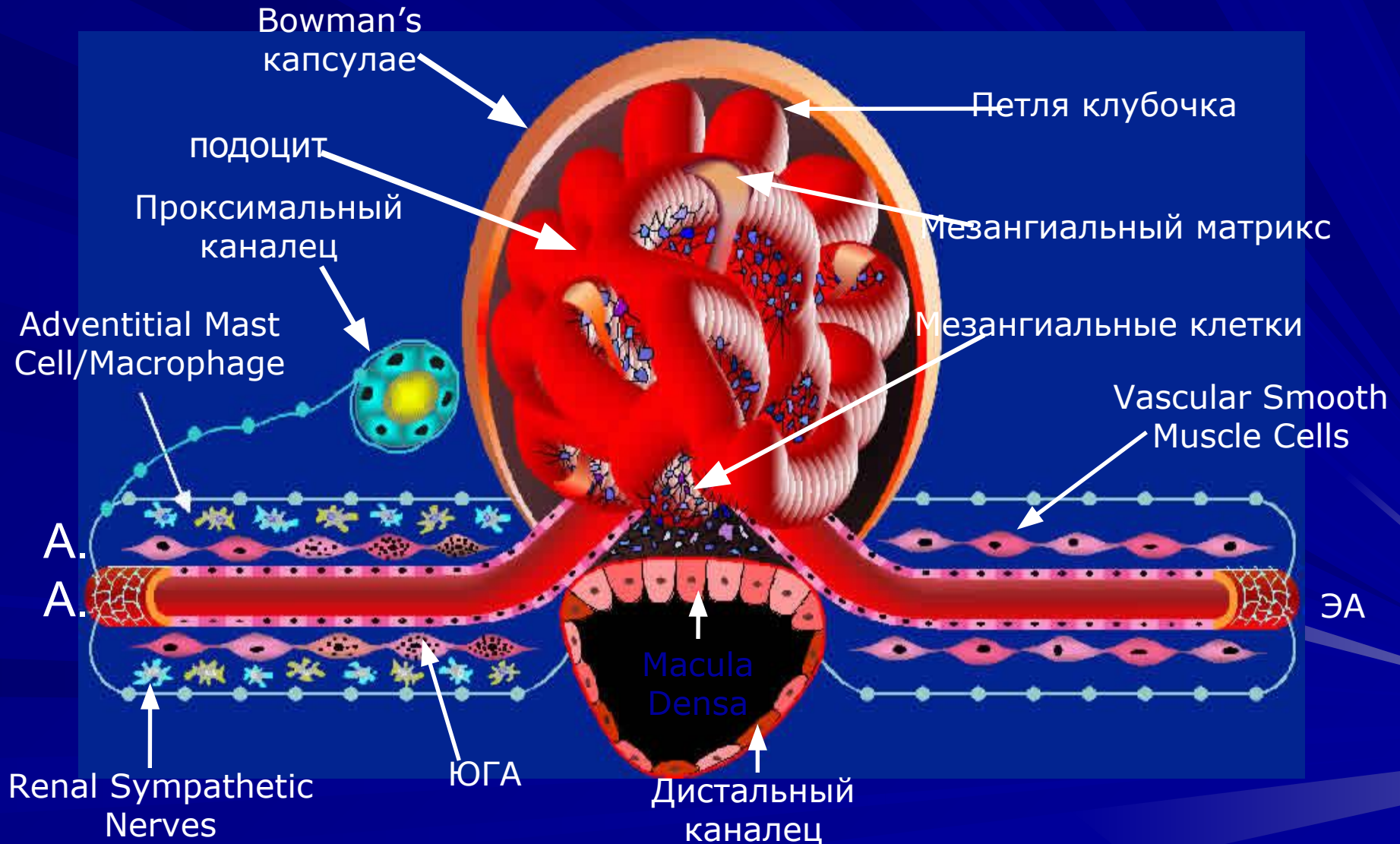
хронические болезни способствуют проявлению (обострению) хронических нефропатий, протекавших субклинически

- *Введение наднозологического понятия (ХБП) позволило сконцентрировать внимание медицинской общественности над проблемой сохранности функции почек не только при первичной почечной патологии, но и при других заболеваниях, при которых почки традиционно считались органом-мишенью*

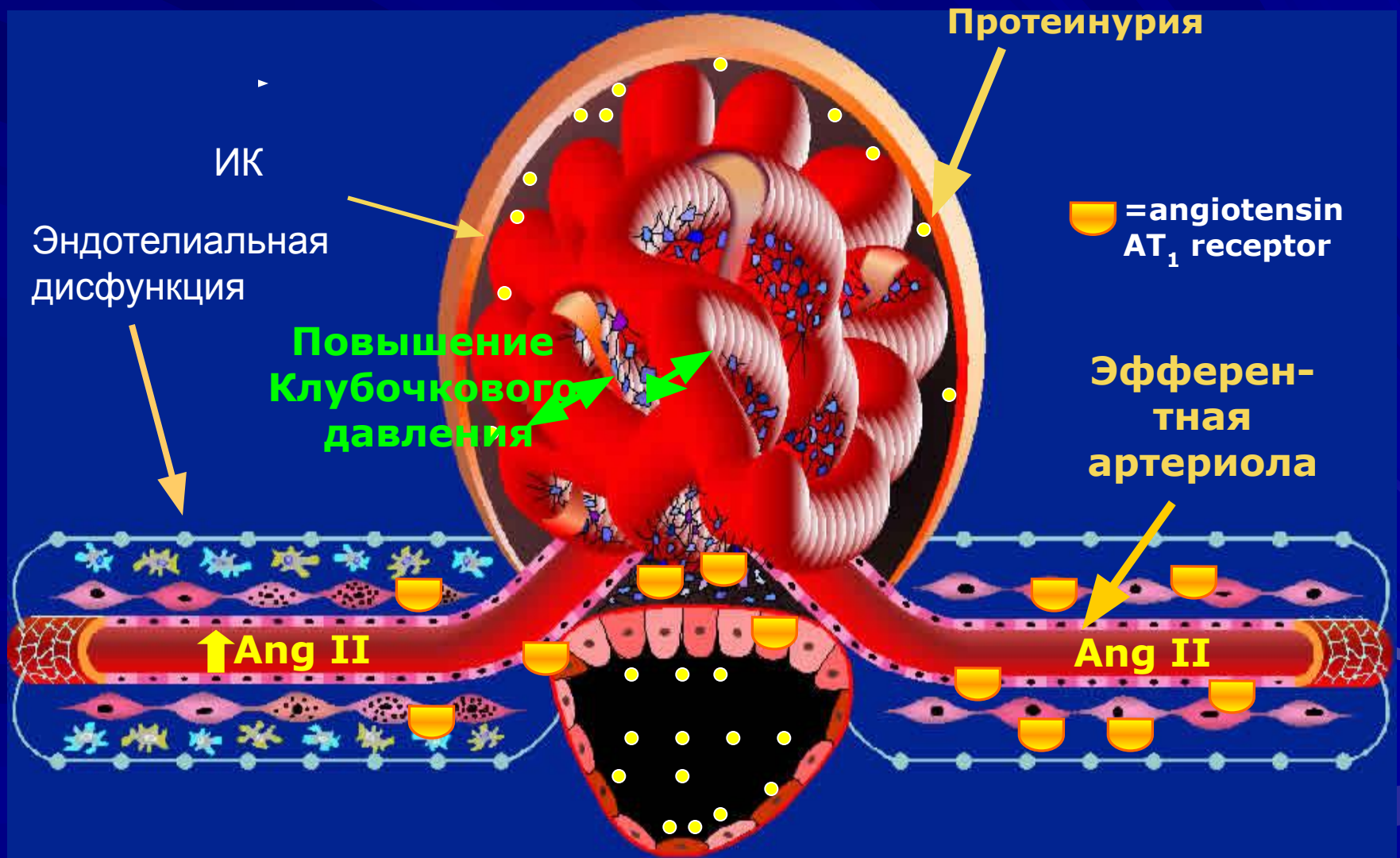
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

- Признаки повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес, проявляющиеся структурными или функциональными нарушениями со снижением или без снижения СКФ
- Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек

НЕФРОН



ПАТОГЕНЕЗ НЕФРОПАТИЙ



ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА

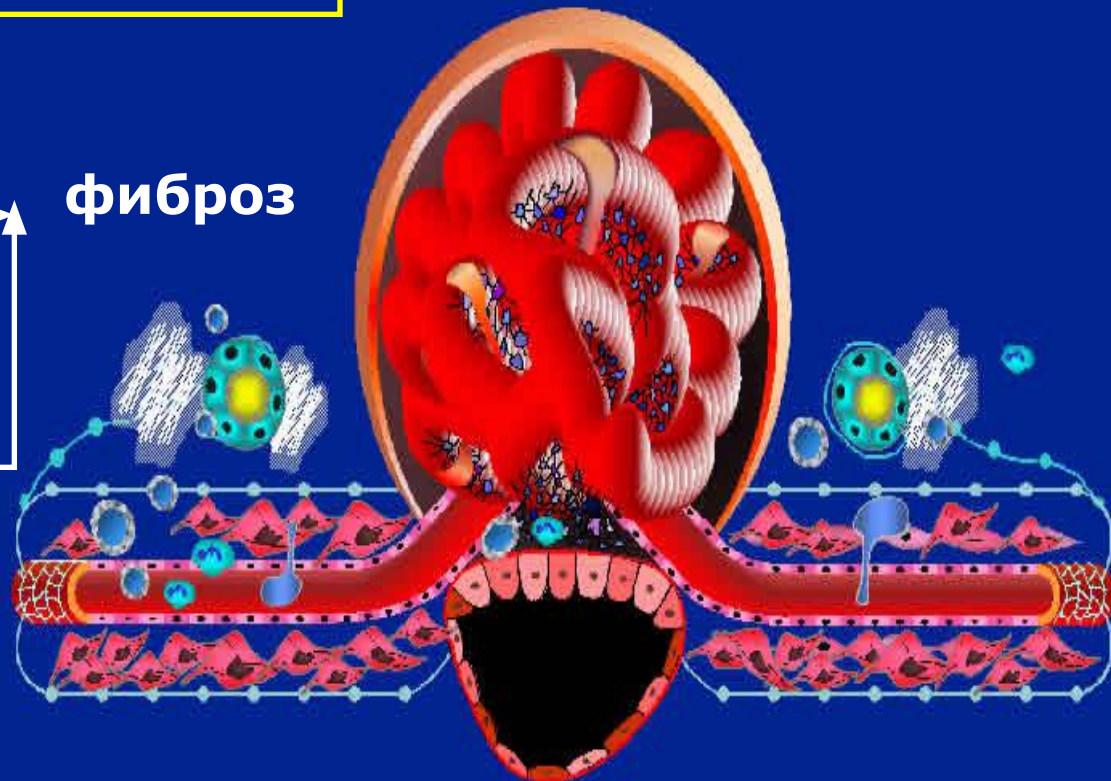
Повреждени сосудов и /или канальцев

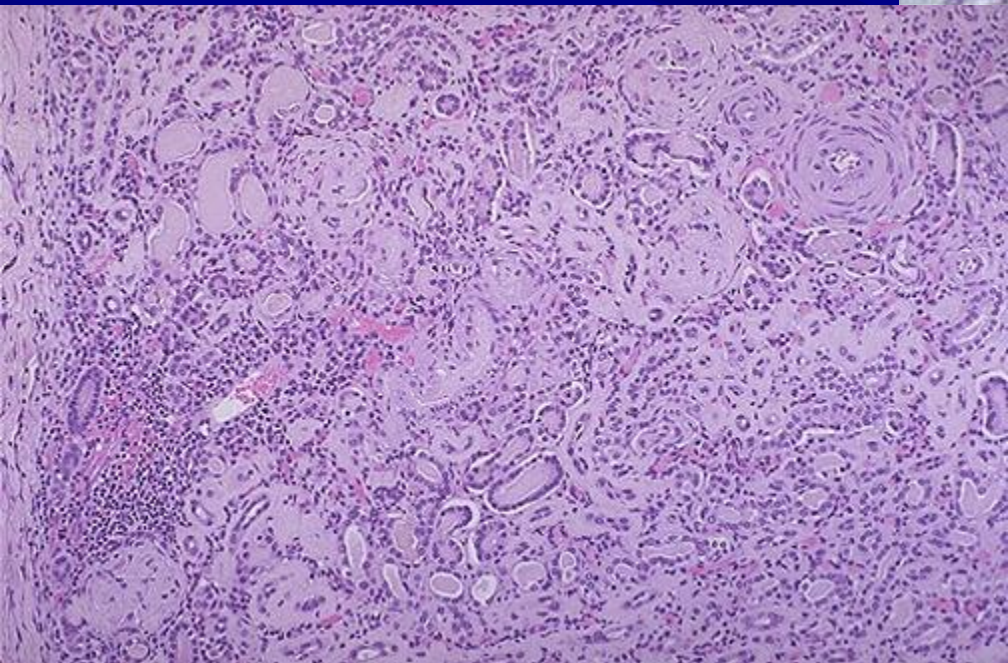
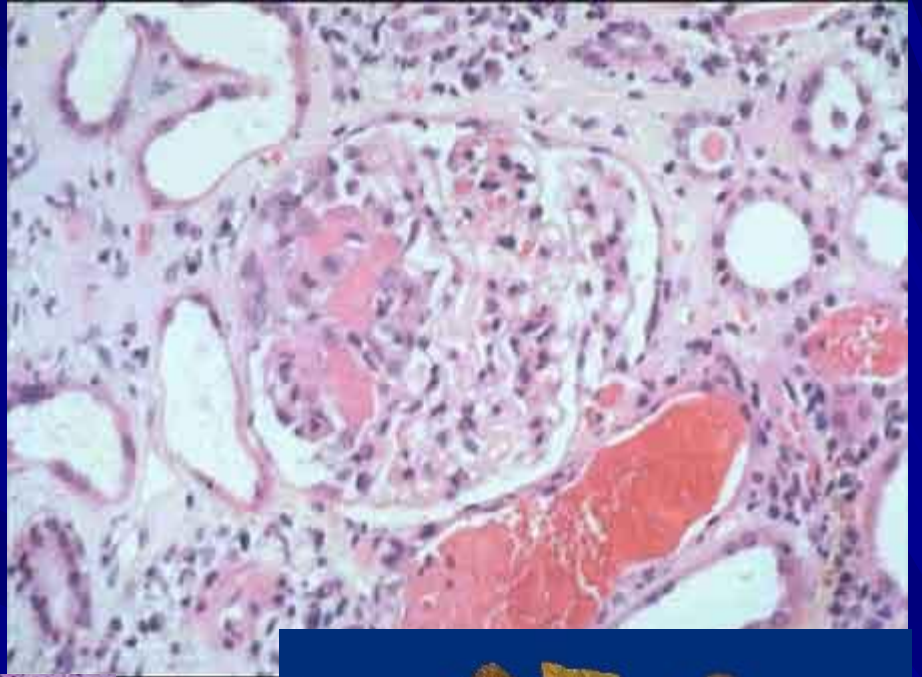
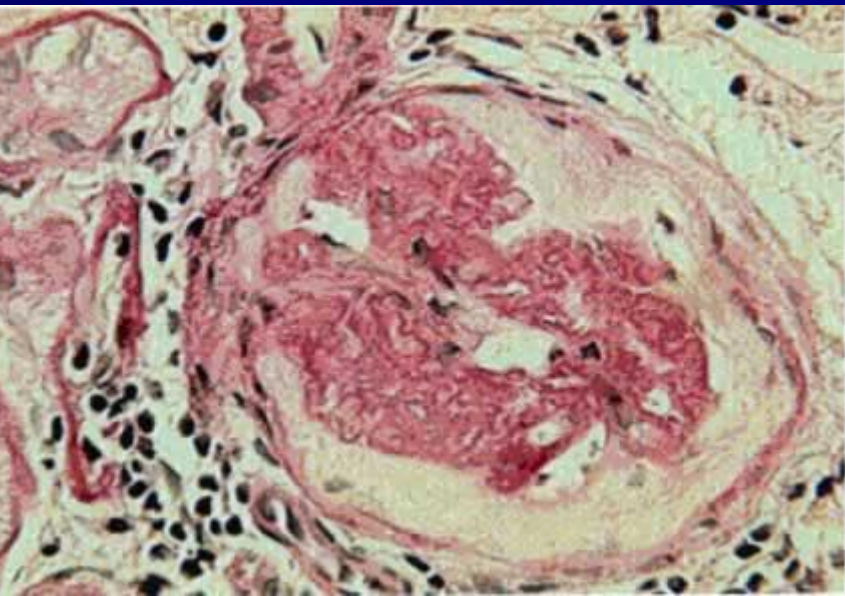
Гломерулярные клетки
канальцевый эпителий
лимфоциты макрофаги
фибробласты

TGF- β
ET-1
CTGF
Ang II
PAI-1

PDGF
bFGF
TNF- α
IL-1

фиброз





Механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита

Иммунные механизмы



- Отложение иммунных комплексов в почках
- Инфильтрация интерстиция макрофагами и Т-лимфоцитами
- Увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) и факторов роста (ТФР- β_2 , ТрФР)

Неиммунные механизмы



- Артериальная гипертензия
- Внутриклубочковая гипертензия
- Протеинурия
- Метаболические нарушения
 - гиперлипидемия
 - ожирение
 - нарушения обмена пуринов
 - сахарный диабет

Системная АГ

**Гиперплазия и гиалиноз
интимы сосудов почек**

**Повышение
внутриклубочкового
давления**

**Уменьшение
просвета сосудов**

Гиперфльтрация

Ишемия клубочков

Протеинурия

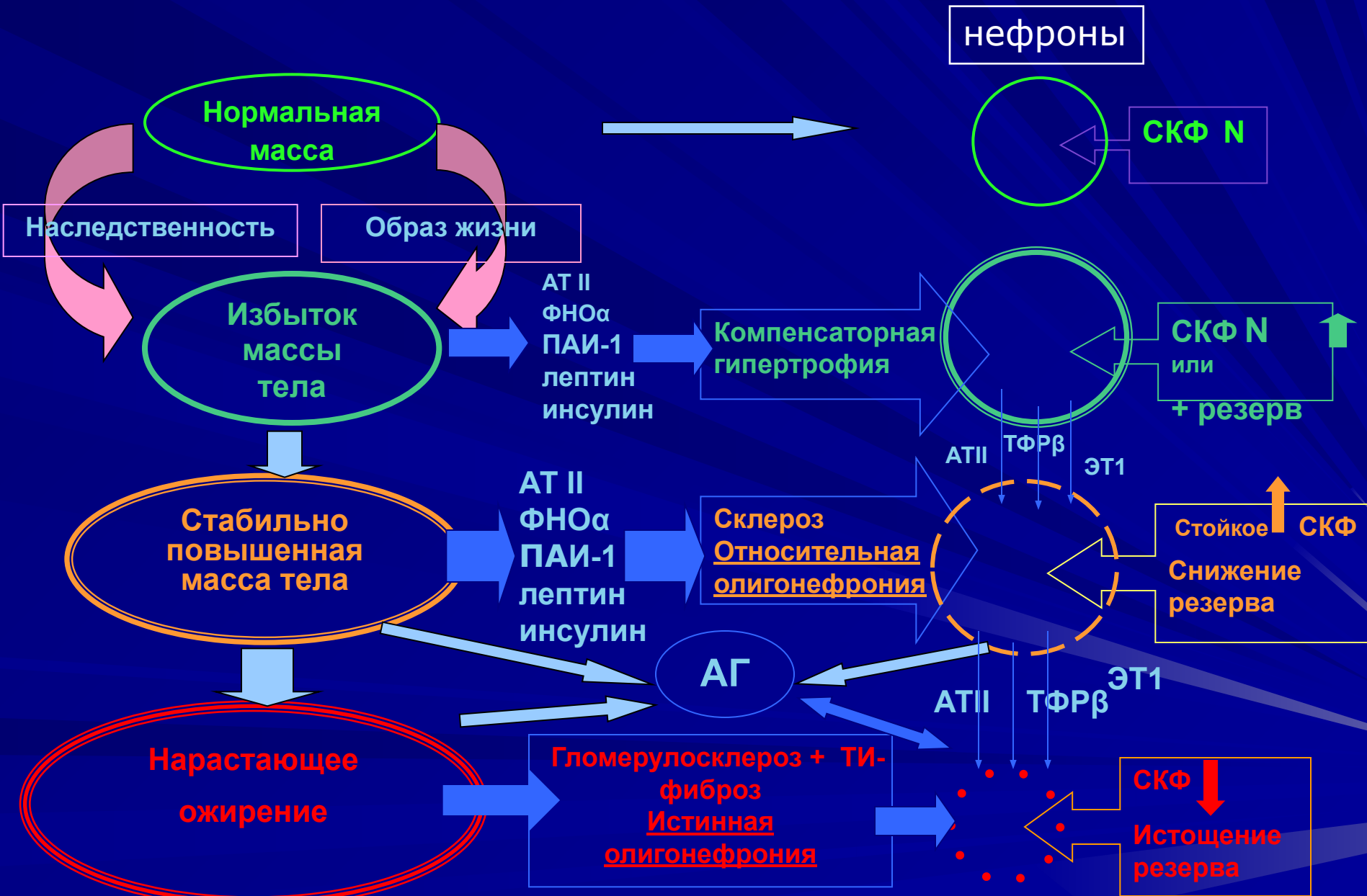
Гломерулосклероз



Механизмы повреждающего действия внутриклубочковой гипертензии



РАЗВИТИЕ ОЛИГОНЕФРОНИИ



Классификация ХЗП по KDOQI*

Стадия	Характеристика
I	Нормальная или повышенная СКФ (>90 мл/мин/1,73 м ²); данные о патологии почек**
II	Слабое поражение почек: СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² и другие данные о патологии почек**
III	Умеренное поражение почек: СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²
IV	Выраженное поражение почек: СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²
V	Терминальная ХПН: СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²

* *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002*

** *микроальбуминурия, протеинурия, гематурия, структурные аномалии почек*

Методы оценки СКФ

Экзогенные маркеры

- *Инулин –
золотой стандарт*
- *Радиофармпрепараты*

Эндогенные маркеры

- *Цистатин С*
- *Креатинин*
 - *сыворотки*
 - *клиренс*

Факторы, влияющие на уровень креатинина крови

На поступление креатинина в кровь

- Возраст
- Пол
- Раса
- Конституция
- Хронические заболевания
- Диета

На выведение креатинина из крови

- Фильтрация
- Секреция
- Внепочечная элиминация
- Лекарственные препараты

Биохимические сдвиги , ассоциированные со снижением СКФ

- Микроальбуминурия
- Хронический воспалительный стресс
- Хронический окислительный стресс
- Мелкие ЛНП
ЛП(а)
- Гипергомоцистеинемия
- Гиперурикемия

Независимые предикторы клиренса креатинина

Фактор	F	P
Пол	482.0	<0.001
Возраст	355.3	<0.001
ИМТ	228.7	<0.001
Ln глюкоза	51.2	<0.001
Ln триглицериды	20.7	<0.001
Гиполипидемическая терапия	14.1	<0.001
САД	6.6	0.001
Антигипертензивная терапия	7.3	0.007
ДАД	10.4	0.001
Ln альбуминурия	188.2	<0.001
Ln СРБ	4.5	0.033

Материалы и методы

Методы расчета СКФ

Проба Реберга-Тареева:

$$Kл_{\text{креатинин}} = \frac{U_{\text{креатинин}} \times V}{S_{\text{креатинин}} \times 24 \times 60} \quad \text{мл/мин}$$

где U – концентрация креатинина в суточной моче, S – концентрация креатинина сыворотки крови, V – объем суточной мочи (мл).

Материалы и методы

Методы расчета СКФ

Сокращенная формула MDRD*:

$$СКФ = 186 \times (S_{\text{креатинин}})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$$

где возраст – в годах, S креатинин – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл). СКФ – в мл/мин/1,73 м²

* *Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999;130:461-470.*

Материалы и методы

Методы расчета СКФ

Формула Кокрофта-Голта*:

$$Kл_{\text{креатинин}} = (140 - \text{возраст}) \frac{\text{вес}}{72 \times S_{\text{креатинин}}}$$

где возраст — в годах, вес — в кг, S креатинин — концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл). СКФ — в мл/мин

* Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

Материалы и методы

Методы расчета СКФ

Формула Дюбуа – Дюбуа* для расчета площади поверхности тела (ППТ):

$$0,007184 \times \text{вес}^{0,425} \times \text{рост}^{0,725} \text{ м}^2$$

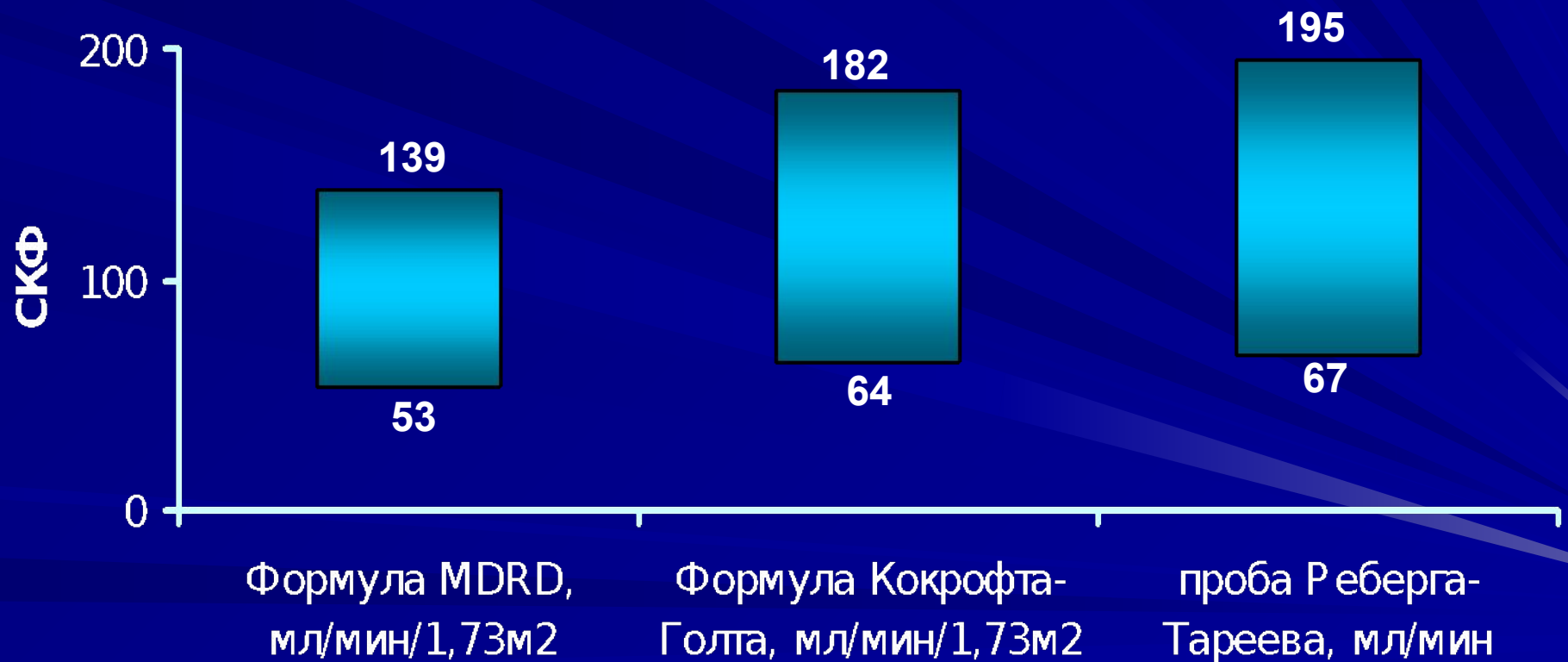
где вес - в кг, рост - в см

$$СКФ = \frac{Кл_{\text{креатинин}}}{ППТ, \text{ м}^2} \times 1,73 \text{ м}^2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$$

* DuBois D, DuBois E. A formula to estimate the approximative surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17: 863–871.

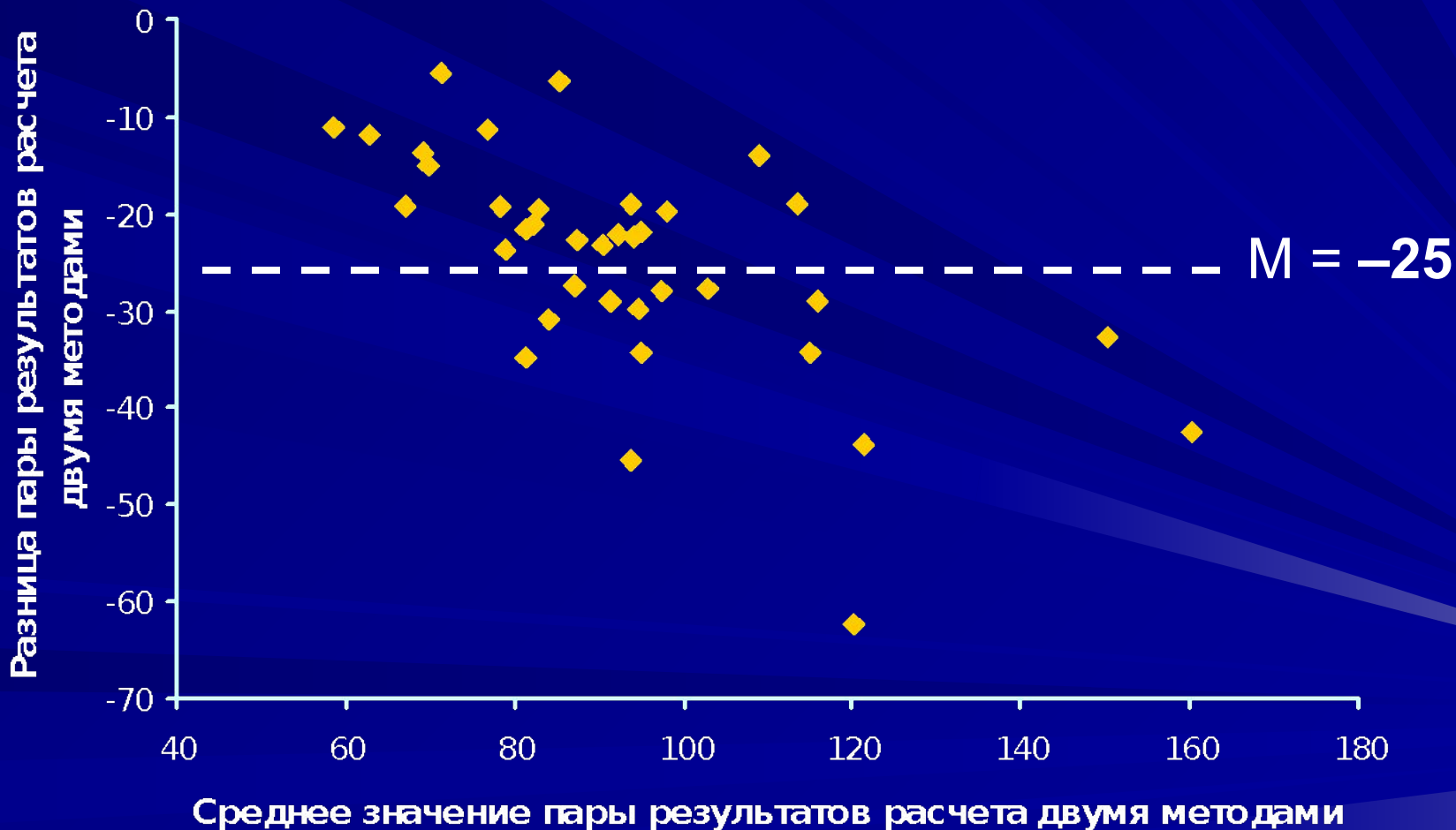
Результаты

Диапазон значений рассчитанной СКФ



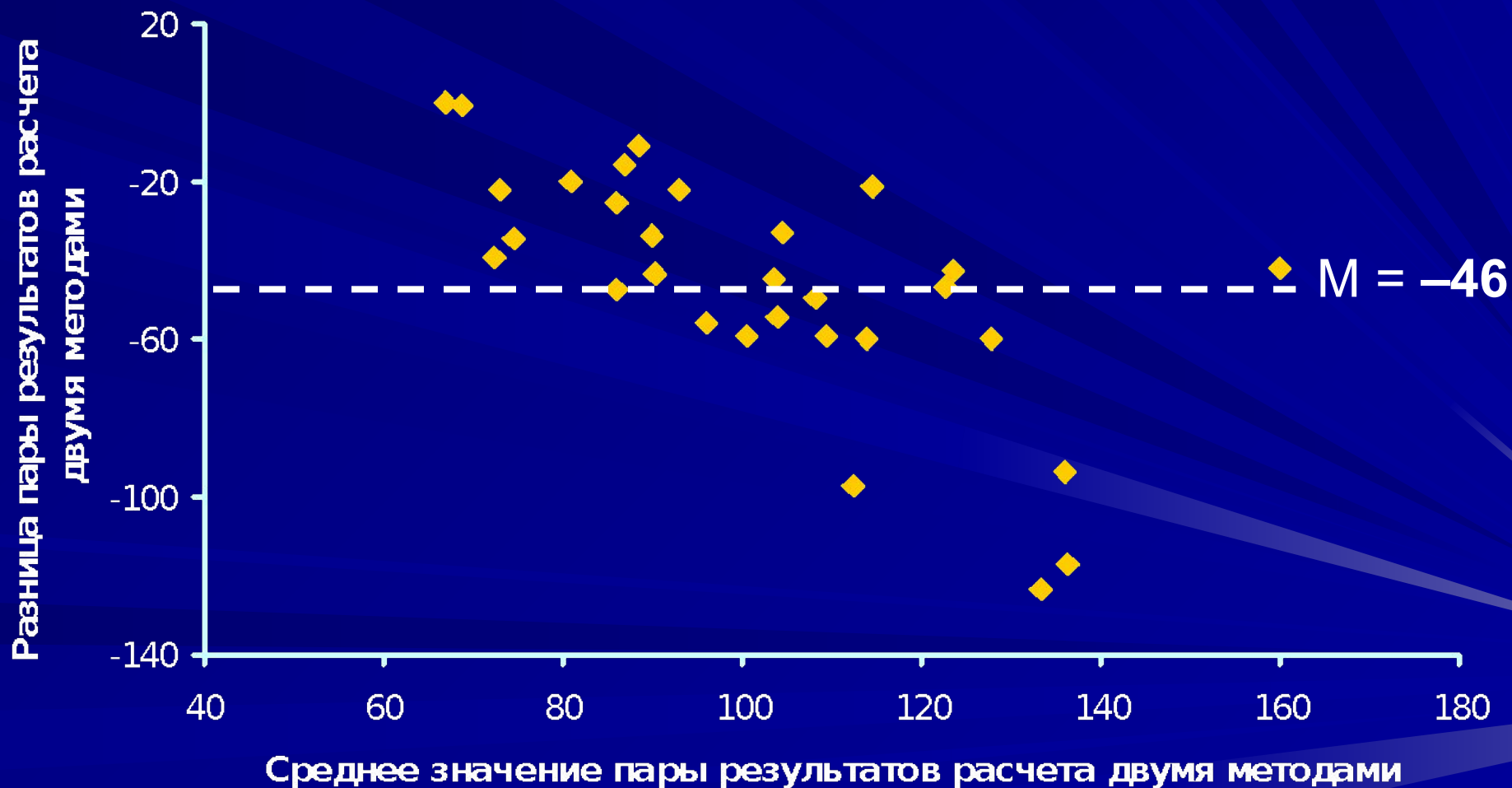
Результаты

Сравнение результатов расчета СКФ по формулам MDRD и Кокрофта-Голта (по методу Блэнда – Алтмана)



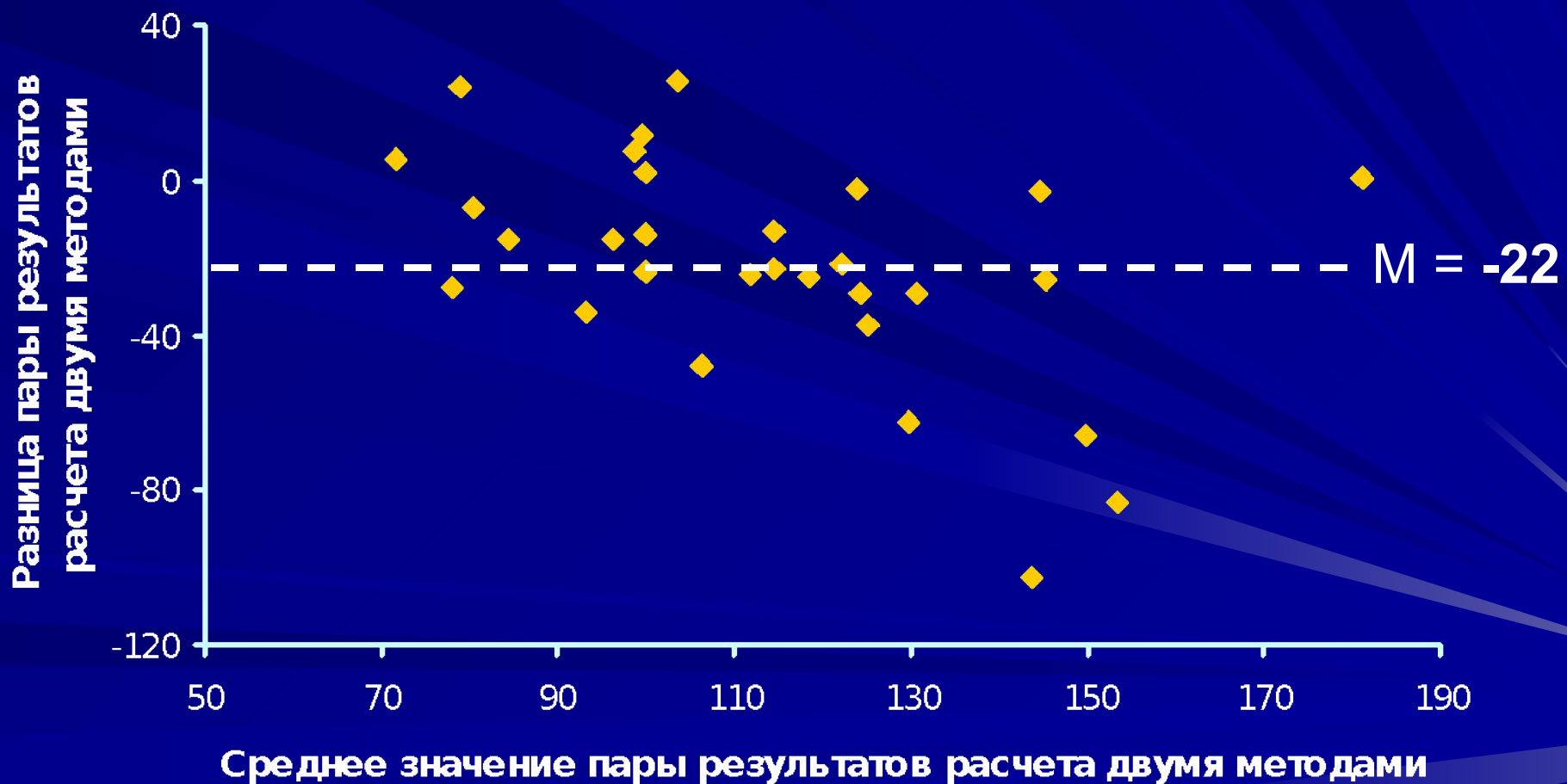
Результаты

Сравнение результатов расчета СКФ по формуле MDRD и в пробе Реберга-Тареева



Результаты

Сравнение результатов расчета СКФ по формуле Кокрофта-Голта и в пробе Реберга-Тареева



ТАКТИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1.73 м ²)	Мероприятия
I	Поражение почек с N или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Те же мероприятия. Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Те же мероприятия. Выявление и лечение осложнений. Малобелковая диета.
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Те же мероприятия. Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15	Почечная заместительная терапия

ТАКТИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХБП: диагностика

- Уточнение этиологии поражения почек
- Визуализирующие методы исследования (УЗИ, МСКТ, МРТ)
- Биопсия почки с иммуноморфологическим, электронномикроскопическим исследованиями ткани
- Определение биологически активных веществ и антител в крови и моче (диагноз, мониторинг течения и лечения)

«УНИВЕРСАЛЬНЫЕ» ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

ЛЕКАРСТВА

ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ

ОПУХОЛИ

ИНФЕКЦИИ (в т.ч. вирусные)

ХБП: ЭТИОЛОГИЯ

- ✓ **НОВЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**
(вирусы, лекарства, экологические)
- ✓ **НОВЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ**
(ВИЧ-ассоциированная нефропатия, патология почечного трансплантата)
- ✓ **УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА «ВТОРИЧНЫХ», В ТОМ ЧИСЛЕ ОБМЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ**
(диабетическая, уратная, при ожирении)
- ✓ **ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЙ**
(мультиморбидность)

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

- ✓ Активация медиаторов тканевого повреждения (комплемент, хемотаксические факторы), следствием чего является миграция лейкоцитов)
- ✓ Активация факторов коагуляции, в результате чего образуются депозиты фибрина, в т.ч. участвующие в формировании полулуний;
- ✓ Активное образование и выброс факторов роста и цитокинов, что вызывает:
 - выраженную клеточную пролиферацию;
 - выделение активных радикалов и ферментов;
 - накопление и расщепление мезангиального матрикса, нарушение функции почек и фиброзно-склеротические изменения

Иммуновоспалительное повреждение клубочков

Вовлечение почечного интерстиция

Молекулярные медиаторы тканевого повреждения (провоспалительные, профиброгенные)

Факторы коагуляции

**Клеточная пролиферация
Выделение активных радикалов кислорода
Усиление накопления ЭЦМ**

Гломерулосклероз

Тубуло-интерстициальный фиброз

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

Снижение почечной функции более тесно коррелирует со степенью атрофии канальцев и расширением интерстициального пространства чем со степенью повреждения клубочков.

Risdou R.A. et al, 1968

Schainuck L.J. et al, 1970

Bohle A. et al, 1989

Существует прямая корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации и числом атубулярных клубочков и клубочков, связанных с остатками канальцев.

Marcussen N., 1990

- При протеинурических нефропатиях вторичное повреждение канальцев способствует потере почечной функции еще при достаточной перфузии клубочков, когда часть их поверхности сохраняет фильтрационную способность.

Remuzzi G., 1999

Becker G.J., 2000

- Нефротоксическое действие протеинурии подразумевает индукцию тубулоинтерстициального воспаления и фиброза компонентами белкового ультрафильтрата

Bertani T. et al., 1986

Remuzzi G., Bertani T., 1998

Возможные механизмы канальцевого повреждения, связанные с протеинурией

1. Обструкция просвета канальцев цилиндрами.

Bertani T. с соавт. 1986

2. Облитерация тубулогломерулярного соединения (устья) вследствие адгезии сосудистого пучка к боуменовой капсуле.

Kriz W. et al., 1998

3. Влияние профильтровавшихся белков и связанных с ними макромолекул на тубулярный эпителий с развитием тубулоинтерстициального воспаления и ишемии.

Remuzzi G. et al, 1997, Meyer T.W.

КОМПОНЕНТЫ БЕЛКОВОГО УЛЬТРАФИЛЬТРАТА, ОБЛАДАЮЩИЕ ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИЙ

- АЛЬБУМИН (в т.ч. в составе липид-содержащих комплексов)
- IgM
- КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА (в т.ч. C3 и МАК – C5b-9)
- Свободные кислородные радикалы (ROS)
- ТРАНСФЕРРИН в ассоциации с железом (holotransferrin)

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГН

ВИДЫ ТЕРАПИИ	ЗАДАЧИ
Этиотропная	Элиминация этиологического фактора
Патогенетическая терапия	Достижение ремиссии или уменьшение активности процесса
НЕФРОПРОТЕКЦИЯ	Отдаление ХПН

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГН

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ	Антибиотики при о. постинфекционном нефрите, исключение токсических факторов (алкоголь, лекарства, наркотики), коррекция метаболических р-в
ПАТОГЕНЕТИЧЕ- СКАЯ ТЕРАПИЯ	Иммуноактивная терапия, антикоагулянты, блокаторы ангиотензина 2
НЕФРОПРОТЕКЦИЯ	Антихемокиновая терапия, блокаторы РАС, коррекция АГ, анемии и других метаболических расстройств

Задачи нефропротекции : оборвать патологический путь самоподдерживающихся процессов фиброзирования

- снизить уровень протеинурии при помощи локальной блокады системы ангиотензина, антихемокиновая терапия
- Контроль гемодинамических нарушений (локальных и системных)
- Контроль обменных нарушений (ожирение, гиперурикемия и гиперурикозурия, гиперлипидемия и др.)

НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

- ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ
- БЕССОЛЕВАЯ ДИЕТА
- БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ
- УСТРАНЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ
- КОМПЕНСАЦИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
- УСТРАНЕНИЕ НЕОБОСНОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

ИНГИБИТОР АПФ

+ / -

БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНА II

+

НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫЙ
АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ

+

СТАТИН

ПРОТЕИНУРИЧЕСКИЕ
НЕФРОПАТИИ

СОСУДИСТЫЕ И
ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ
НЕФРОПАТИИ

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ: «ОКРУЖЕНИЕ» НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

ОЖИРЕНИЕ

- Предрасполагает к другим метаболическим нарушениям
- Затрудняет подбор дозы лекарств
- Независимый фактор прогрессирования нефропатий

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ГИПЕРУРИКЕМИЯ

- Ограничивает применение некоторых лекарств (диуретики, цитостатики)
- Независимый фактор прогрессирования нефропатий

ЛЕКАРСТВА

- Сами по себе вызывают поражение почек (НПВП, циклоспорин)
- Усугубляют метаболические нарушения (кортикостероиды)
- Вступают в нежелательные взаимодействия (НПВП + ингибиторы АПФ)

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе терапии

- **Возраст больного**
- **Индекс массы тела**
- **Наличие и выраженность артериальной гипертензии**
- **Поражение канальцев**
- **Метаболические нарушения:**
 - Нарушение толерантности к углеводам**
 - Дислипидемия**
 - Анемия**
 - Нарушение транспорта электролитов, органических соединений (фосфора, кальция, магния, хлора, калия, уратов, аминокислот)**

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе терапии

- **Морфологическая форма нефрита**
- **Клинические особенности:
нефротический и нефритический
синдром**

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

- Диффузный пролиферативный ГН
(интра и экстракапиллярный)
 - Минимальные изменения (МИ)
 - Фокально-сегментарный гломерулярный склероз/гиалиноз (ФСГС)
 - Мембранозный ГН (мембранозная нефропатия)
 - Мезангиопролиферативный ГН
 - Мезангиокапиллярный
(мембранопротиферативный) ГН
 - Фибропластический ГН
-

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе терапии

- **Нефритический синдром:**

гематурия

АГ

*снижение клубочковой
фильтрации*

ОСТРОНЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

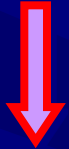
- Олигурия с нарушением азотвыделительной функции почек
- Артериальная гипертензия
- Гематурия
- Осложнения гиперволемии

ОСТРОНЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

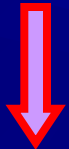
- Осложнения гиперволемии:
Отеки степени анасарки
Гипертензия по малому кругу
кровообращения с отеком легких
Отек мозга (эклампсия)

Нефротический синдром

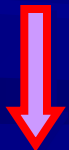
ПУ > 3,5 г/с



альбумин < 3 г%
(гипопротеинемия)



↓ онкотического Р
плазмы крови



отеки



гиповолемия



ШОК



Повреждение почки
и развитие склероза



белковая дистрофия
тканей

- анемия
- вторичный
иммунодефицит
- остеодистрофии
- гиперлипидемия и
ранний атеросклероз

Клинические проявления нефротического криза

- Прогрессирующая слабость, тошнота, рвота
- мигрирующие рожеподобные эритемы различной локализации (шея, плечо, бедро, брюшная стенка)
- болевой абдоминальный синдром, вызванный асептическим перитонитом
- непрерывно рецидивирующая реинфузия плеврального транссудата с возможным коллапсом легких
- гипотония, гиповолемический коллапс, шок

*"Больной неоднократно подвергается отекам... количество мочи остается малым, удельный вес довольно высоким, белка всегда много и много; больной тянет **4** или **5** лет, беспрестанно прихварывает и, наконец, умирает или от общей водянки, или от различных осложнений в форме, например, плеврита, пневмонии, воспаления брюшины и т. д., и вы находите при вскрытии почки значительно увеличенными, бледными, представляющими характерную картину так называемой большой белой почки."*

С.П.Боткин

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

нефротический и нефритический синдром

Болезнь	нефротический	нефритический
с минимальными NS	++++	-
мембранозный GN	++++	+
Амилоидоз	++++	+
FSGS	++++	++
диабетическая GP	++(+)	-
Альпорта синдром	++	-/+
IgA-ГН	++	++
Шенлейна-Геноха	++	++
Волчаночный нефрит	+(+)	++
MPGN	++	+++
Пролиферативный	+	+++
С полулуниями GN	+	++++

Признаки активности нефрита

- *Нефротический синдром*
- *Остронефритический синдром*

- Нарастание протеинурии
- Усиление гематурии
- Резкое повышения АД
- Быстрое снижение почечных функций
- Внутрисосудистая коагуляция
- Увеличение СОЭ
- Гипер- α_2 - глобулинемия

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- *Кортикостероиды*
- *Цитостатики:*

алкилирующие агенты - циклофосфамид
антиметаболиты - азатиоприн, метотрексат

- *Селективные агенты*

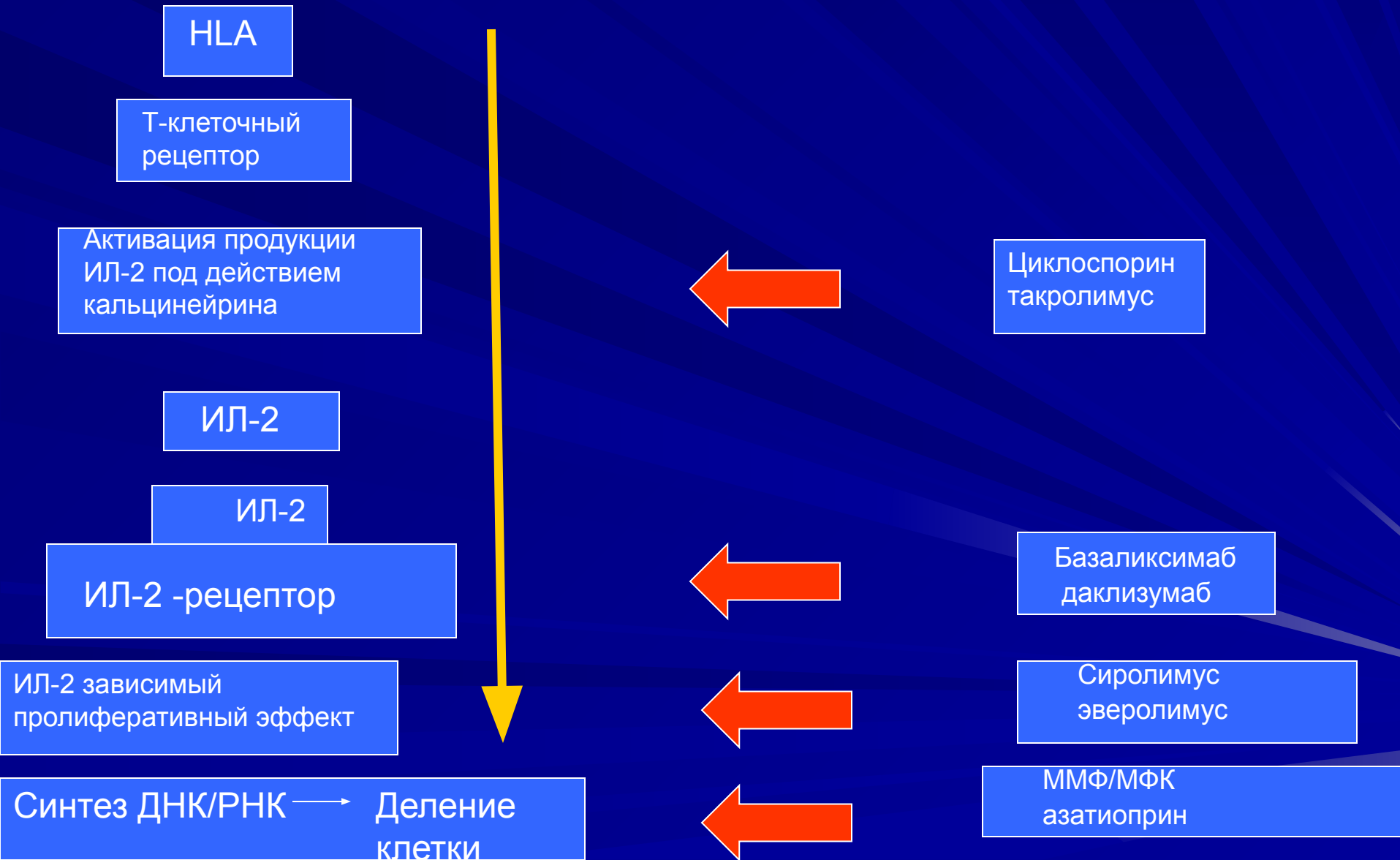
Ингибиторы транскрипции:

циклоспорин А (сандиммун-неорал)
такролимус (програф)

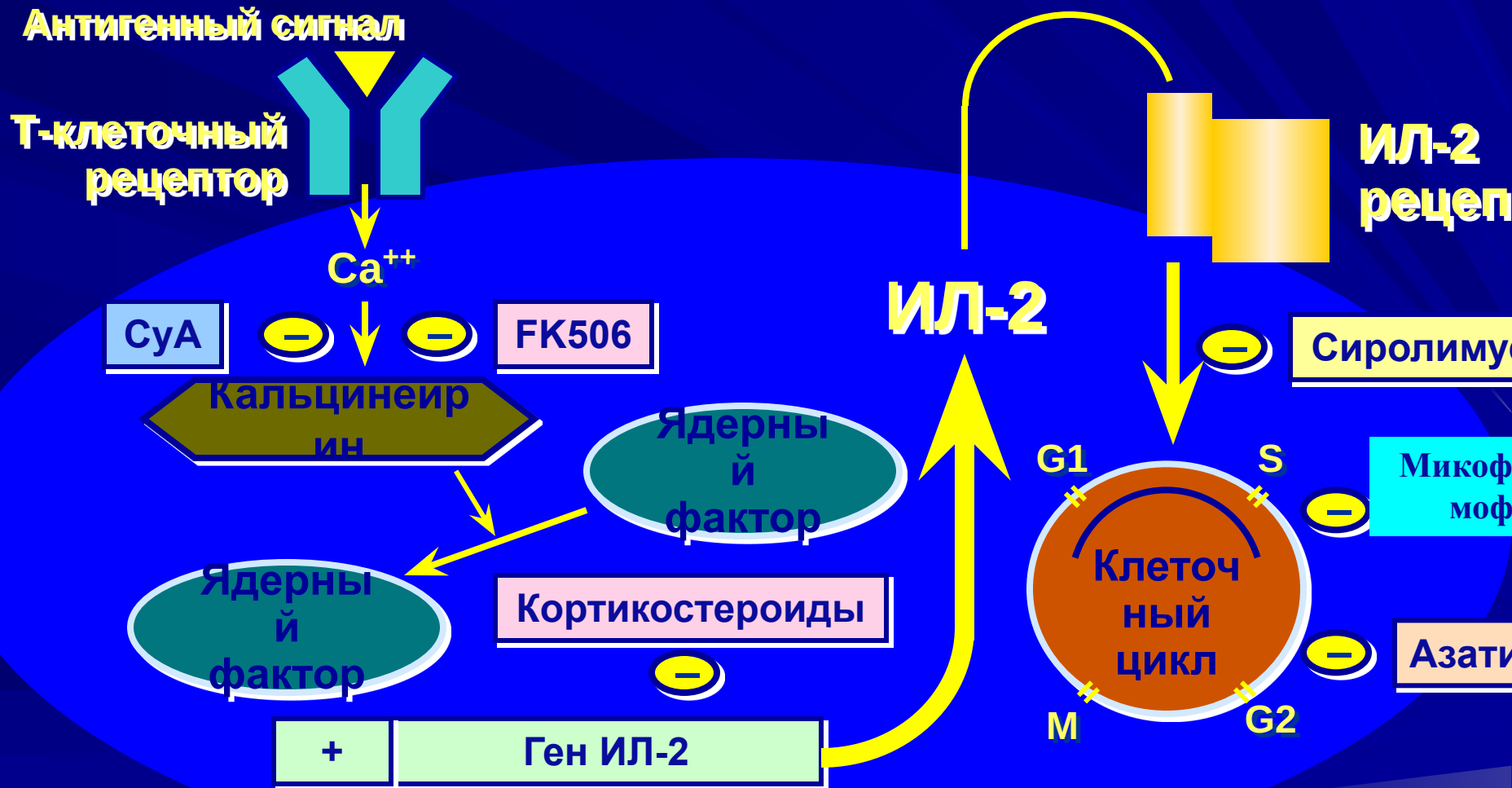
Ингибиторы синтеза нуклеотидов:

микофенолат мофетиловой кислоты (селлсепт, майфортик)

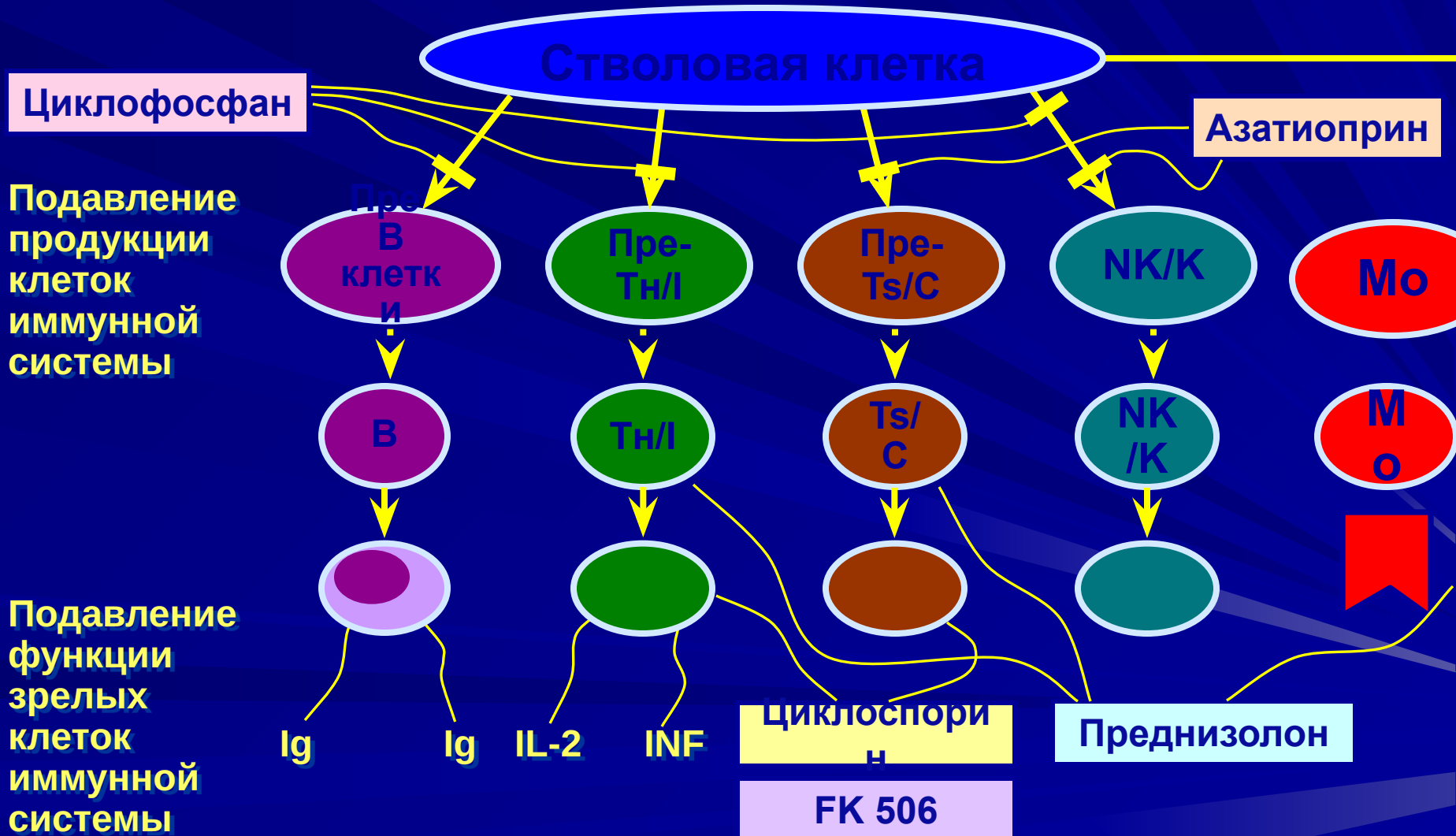
МЕХАНИЗМЫ ИММУНОСУПРЕССИИ



Молекулярные механизмы действия иммунодепрессивных препаратов



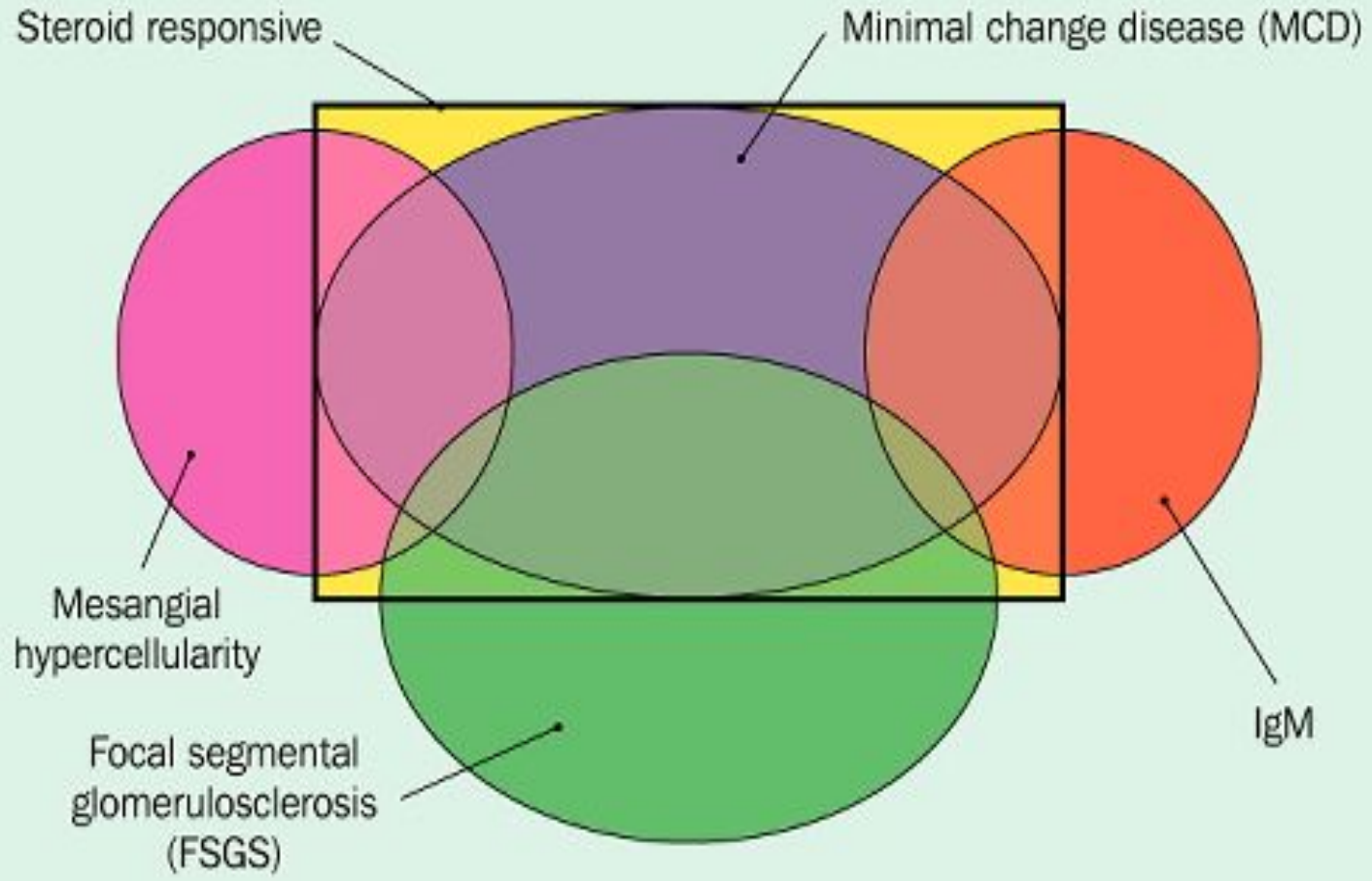
Точки приложения действия основных иммунодепрессантов



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ КС

- 1. Нефротический синдром или нарастание протеинурии до нефротических значений
- 2. Остронефритический синдром, быстро прогрессирующее течение заболевания

Histologic patterns and steroid responsiveness in diseases causing nephrotic syndrome



Стероидорезистентность

- отсутствие эффекта от терапии ГК в высоких дозах (≥ 1 г/кг веса у взрослых) в течение 3-6 месяцев
- отсутствие эффекта от терапии ГК в высоких дозах ≥ 1 г/кг в течение 2 месяцев + пульс-терапия МП 1г x 3 дня

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ
ЦИТОСТАТИКОВ ОБЩЕГО ДЕЙСТВИЯ:
алкилирующих агентов и антиметаболитов

- Быстропрогрессирующее течение заболевания
- Преодоление стероидорезистентности
- Неблагоприятный морфологический вариант (ФСГС, мембранозный нефрит 3-4 ст. мезангиокапиллярный ГН)
- Предотвращение рецидивов нефротического синдрома

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ САНДИММУНА- НЕОРАЛА (ЦИКЛОСПОРИНА А)

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

впервые развившийся

у больных с сопутствующим

- ожирением
- сахарный диабетом
- Остеопорозом
- Отставание в росте молодых
- беременных (исключение СКВ)
- Рецидивирующими бактериальными инфекциями
- Вирусным гепатитом С

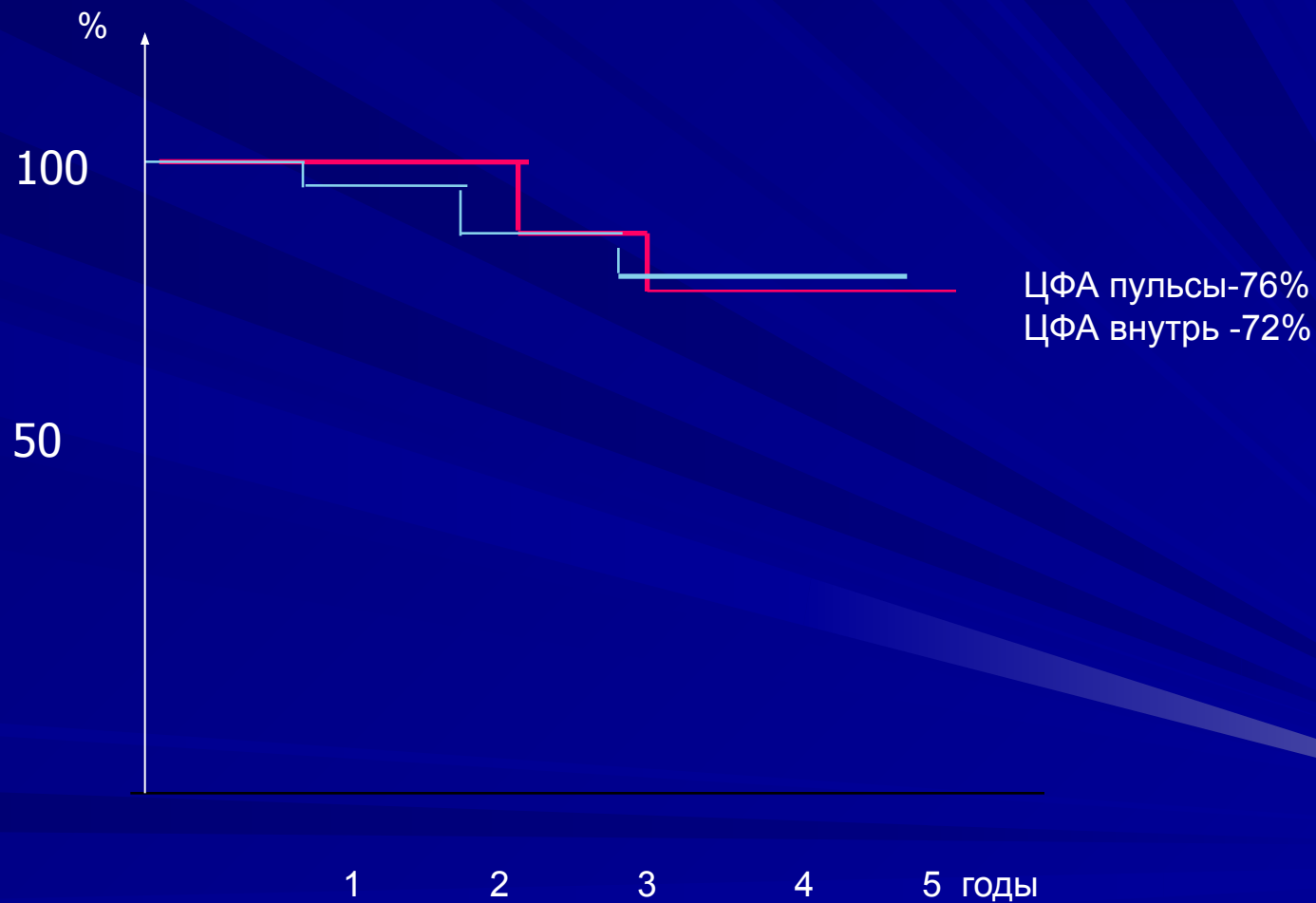
ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ САНДИММУНА- НЕОРАЛА (ЦИКЛОСПОРИНА А)

- НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
рецидивы нефротического синдрома

ЦИКЛОФОСФАМИД (ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ)

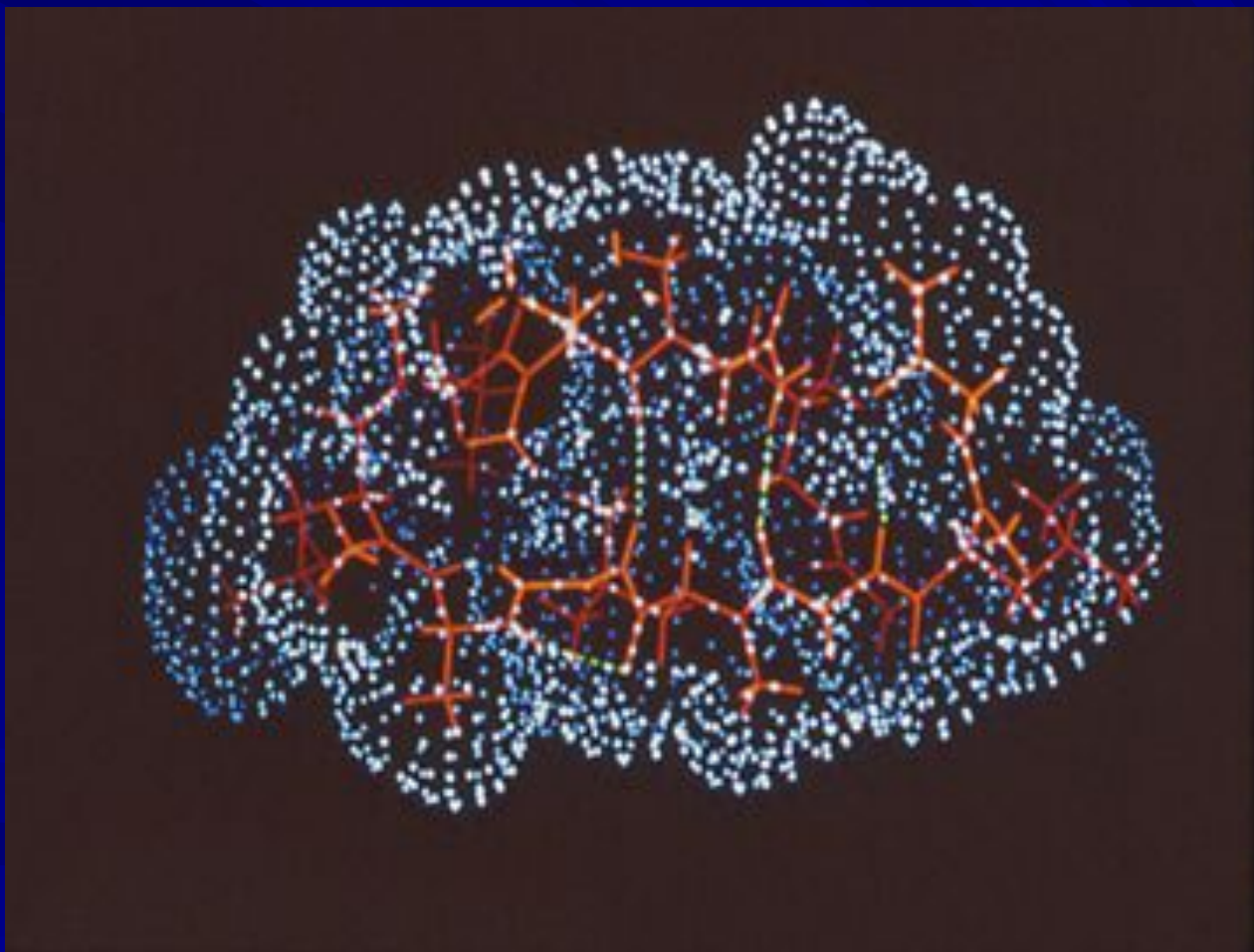
- В/в капельно каждые 3-4 нед. (15-20 мг\кг или 400-1000 мг)
- Доза ЦФА зависит от скорости клубочковой фильтрации (при креатинине ≥ 4 мг\дл и СКФ ≤ 50 мл\мин дозу снижают в 2 раза)
- Контроль общего анализа крови и мочи, уровня креатинина и мочевой кислоты через 10 дней
- При развитии инфекционных осложнений и цитопении (менее 3 тыс. лейкоцитов в мл) – прекратить прием препарата и отложить проведение пульс-терапии

5летняя выживаемость больных с НС, леченных ЦФА пульсами и ЦФА внутрь



И.Е.Тареева, Е.М.Шилов, Т.
Н.Краснова, Л.В.Иванова,

Циклоспорин А



Клиническая характеристика группы больных

Всего больных – 63

(м - 42/70%, ж - 21/30%)

Ср. возраст - $29,8 \pm 13,2$ лет (20-62)

Ср. доза ЦсА - $222,6 \pm 58,7$ мг/сут (100-380)

Длительность терапии - 6 мес -9лет

Критерии оценки эффективности

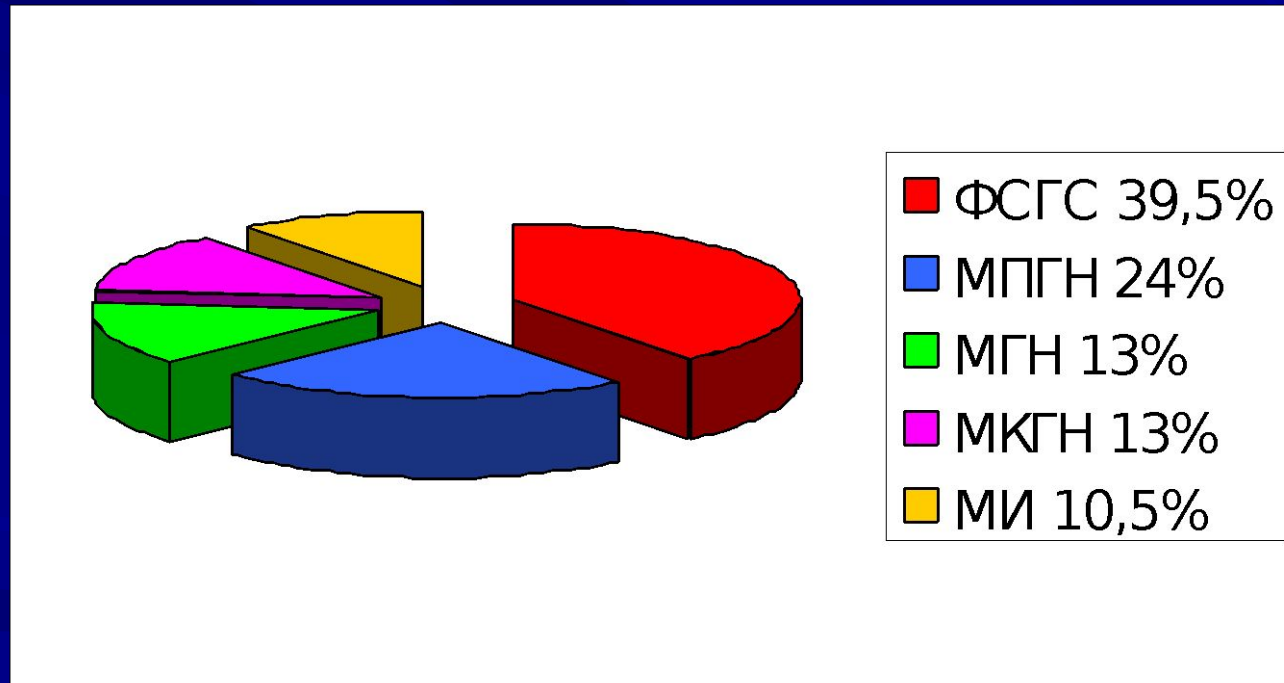
Полная ремиссия: ПУ < 1г/сут, альбумин > 3,5г/дл
без нарастания Cr

Частичная ремиссия: ПУ 1-3г/сут, альбумин < 3,5г/дл
без нарастания Cr

Отрицательный результат: сохраняющийся НС,
нарастание уровня Cr

Распределение больных по морфологическому варианту ХГН

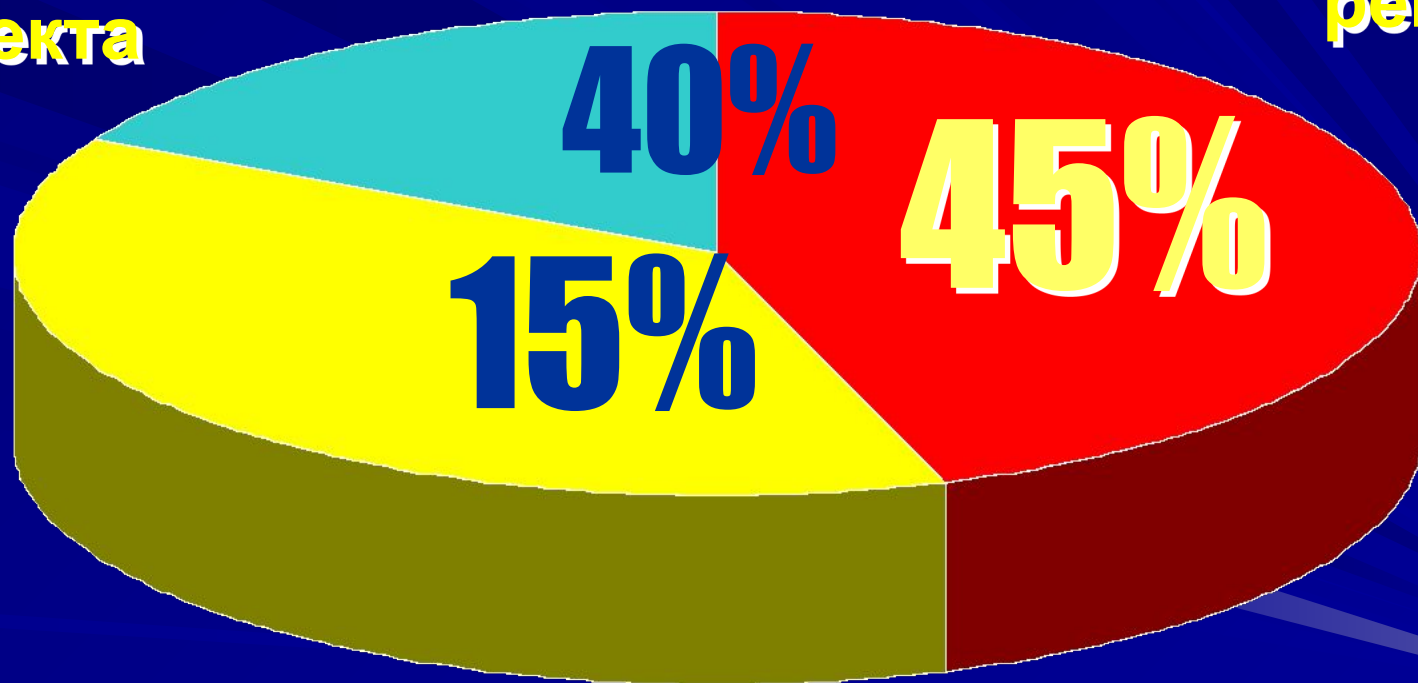
1



Результаты лечения сандиммуном-неоралом (n=63)

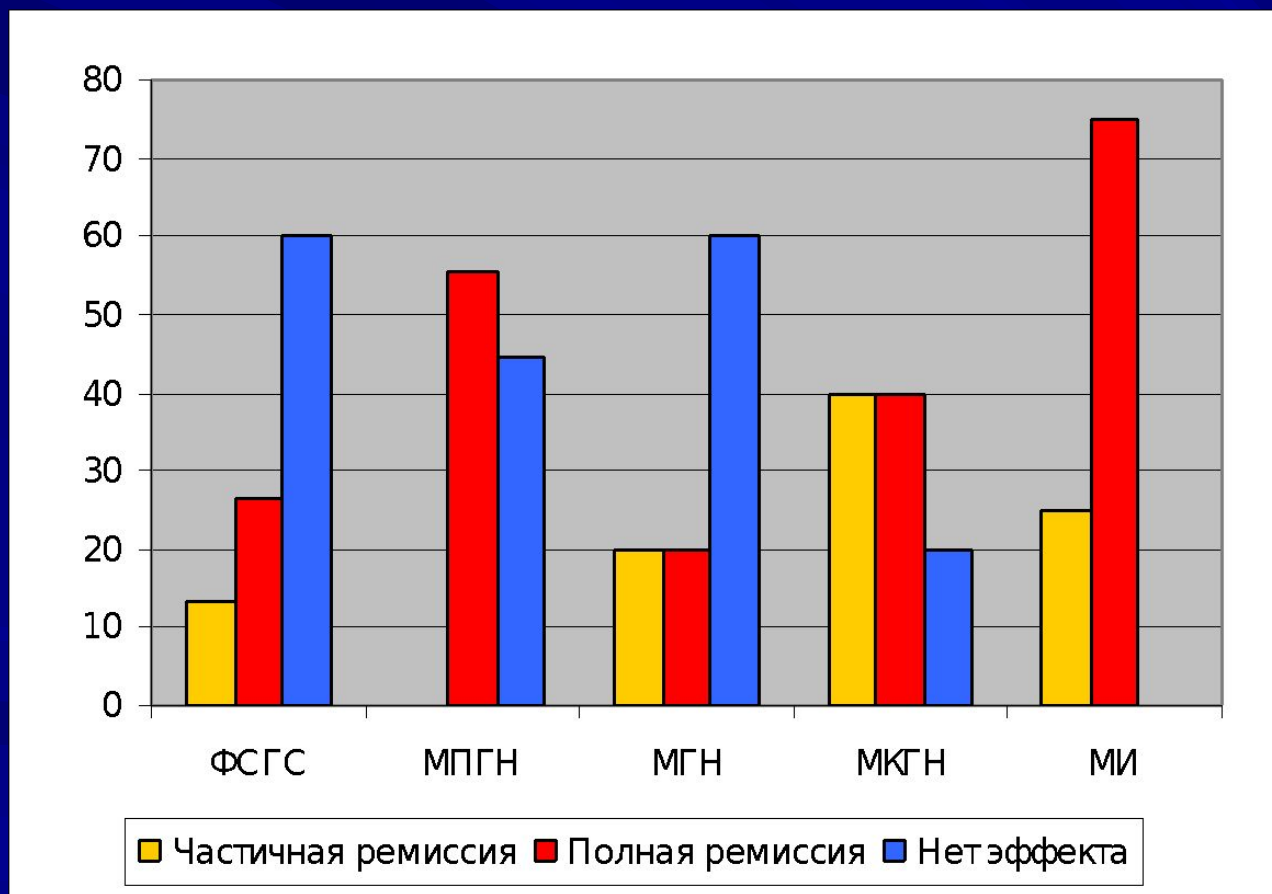
Без
эффекта

Полная
ремиссия



Частичная ремиссия
(мочевой синдром)

Эффект лечения сандиммуном - неоралом на момент последнего обследования



Рецидивы

- 1-2 рецидива – 4 б-х
- Более 3-х рецидивов – 7б-х
- Развитие зависимости – 12 б-х

Некоторые особенности рецидивирования НС при лечении сандиммуном - неоралом

- У больных МКГН НС рецидивирует редко
- У больных ФСГС и МПГН частота рецидивов 40%
- Большинство больных без рецидивов ранее были стероидорезистентными

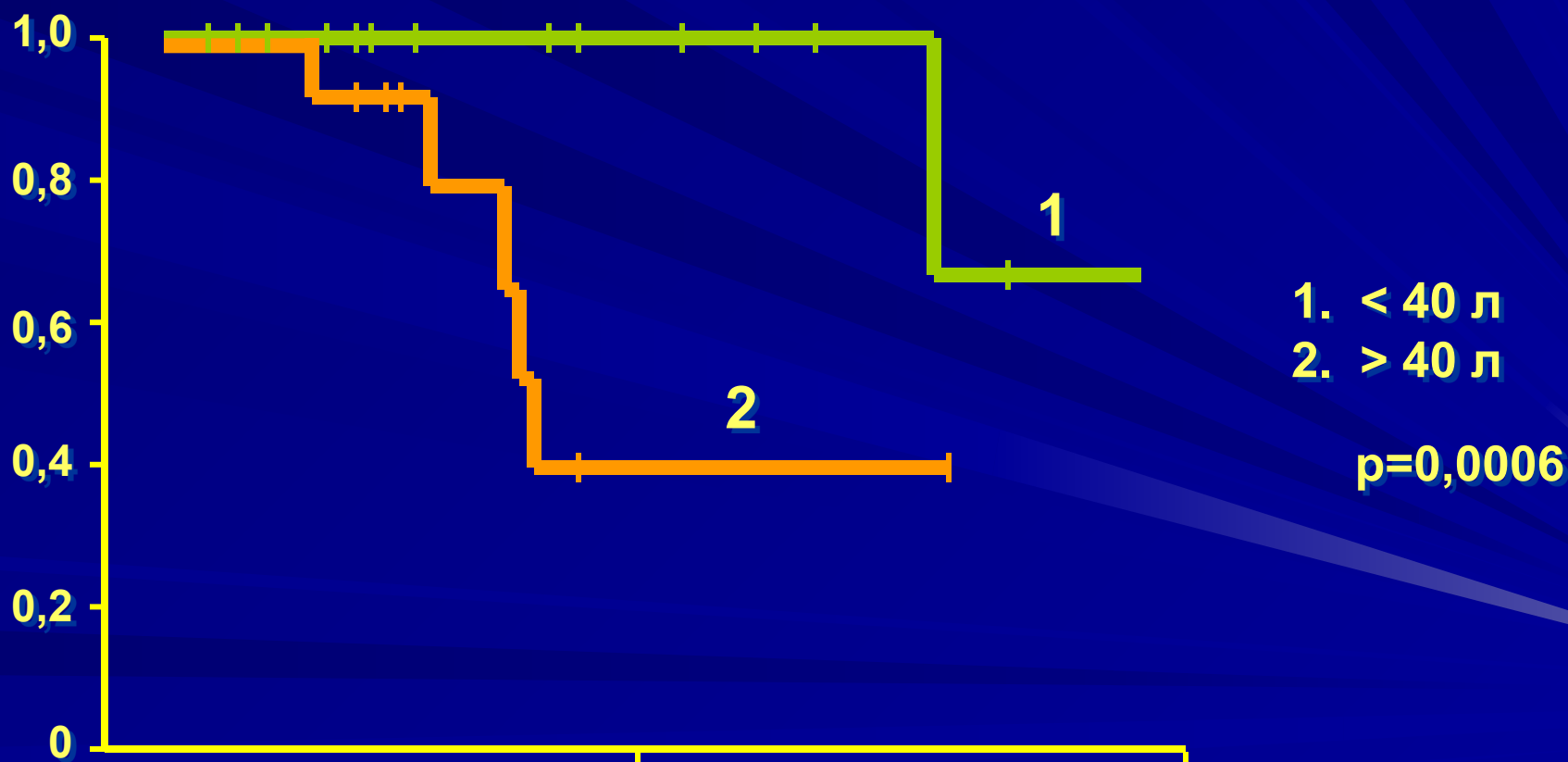
Зависимость эффекта на момент окончания наблюдения от эффекта терапии через 3 месяца

	Эффект через 3 месяца терапии
Эффект на момент последнего наблюдения, R; p	0,671; 0,000

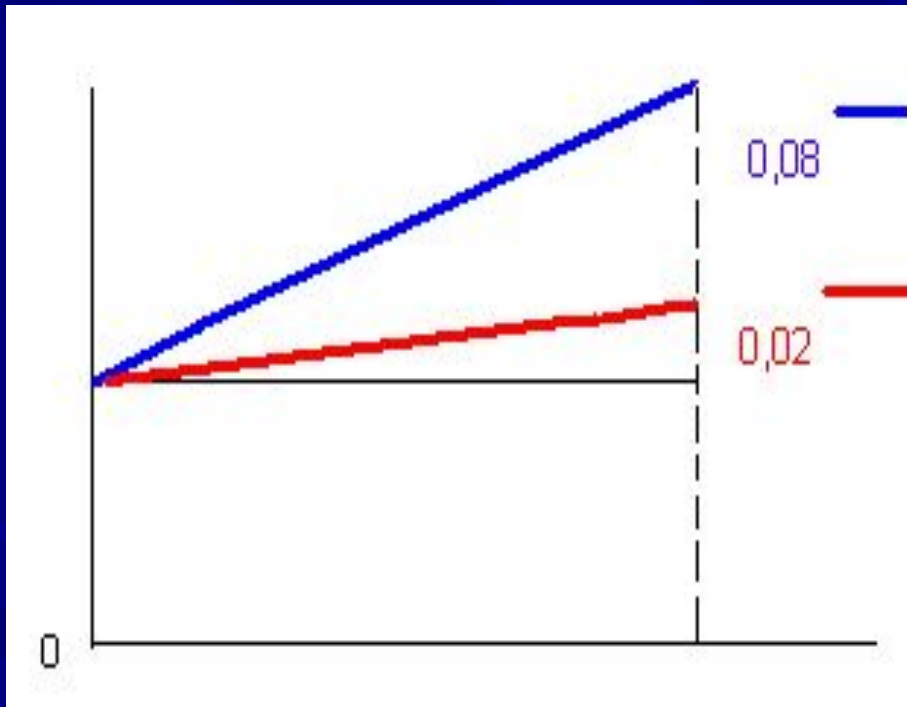
Связь эффекта терапии и клинических особенностей болезни

Показатели	Эффект через 3 месяца	На момент последнего наблюдения
Максимально устойчивая ПУ	рецидив. НС (0) персистир. (+)	рецидив. НС (0) персистир. (+)
Сыв. альбумин	рецидив. НС (0) персистир. (0)	рецидив. НС (0) персистир. (0)
Длительность НС	рецидив. НС (0) персист. (-)	рецидив. НС (0) персистир. (-)
АГ	Рецидив. НС (+) Персист. (0)	рецидив. НС (0) персистир. (-)
Сыв. креатинин	рецидив. НС (0) персистир. (-)	рецидив. НС (0) персистир. (-)

Почечная выживаемость (Scr > 2 мгЕ) у больных, леченных сандиммуном -неоралом в зависимости от возраста



Скорость прогрессирования почечной недостаточности



группа с начальным уровнем креатинина > 1,3 мг/дл

вся группа больных

$$\left(\frac{1}{Cr2} - \frac{1}{Cr1} \right)$$

t

Побочные эффекты ЦсА

ОТМЕНА

- Прогрессирование почечной недостаточности – 4 (2,5%)
- Острая токсичность с признаками ИП – 2 (2,5%)
- ТТП (КАФС) – 2 (1.5%)

Без отмены

- Тремор
- Головная боль
- Гиперплазия десен
- Гинекомастия
- Задержка натрия с развитием отеков
- Артериальная гипертензия
- Диспепсия с гастралгиями
- Гиперлипидемия
- Гиперурикемия
- Гиперкоагуляция

Большой Р. 18 лет

	1998				1999					2000
	IX	X	XI	XII	III	IV	V	VI	I	
Отёки										
Гидроторакс										
АД					140/100		120/80		120/80	
Протеинурия	+		+		10 - 1,25 - 0		9,0 - 0		0	
Общий белок	▼		▼		3,8 - 4,0		7,1		4,9	
Альбумин	▼		▼		1,8 - 3,5		4,0		4,1	
Креатинин	Н				1,0		0,7		0,8	

Диагноз

ОГН ХГН



Лечение

ПЗ

200
150
100
50
0
АМЛОДИПИДИН

0 100 200 300 400 500

Осложнения терапии

С-и Игумова-Куршова

Стресс

Стрессовый
олигоцит

ГД-6-дроп-04

МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА

- Основное показание:
остронефритический синдром
- Вторичные нефропатии (системная красная волчанка, гранулематоз ВЕГЕНЕРА)
- Выраженная артериальная гипертензия при брайтовом нефрите



Инозин монофосфат

В других клетках может запускаться запасной путь

Инозин монофосфат дегидрогеназа

Запуск клональной пролиферации в других клетках

Микофеноловая кислота

Гуанозин монофосфат

Деоксигуанозин-бифосфат

Гуанозин

Деоксигуанозин-трифосфат

ДНК

РНК

Клональная пролиферация Т и В лимфоцитов

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

- Первичный гломерулонефрит (ХГН)
 - Вторичный гломерулонефрит
 - системная красная волчанка
 - васкулиты
-

Сывороточный креатинин

менее 3 мг/дл

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии исключения

- Быстропрогрессирующее течение нефрита
- Цитопении
- Хронические инфекции
- Неконтролируемая артериальная гипертензия
- Язвенная болезнь и др. заболевания желудочно – кишечного тракта
- Сахарный диабет

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

- *Критерии эффективности*

1 исход

- полная ремиссия почечного процесса

2 исход - частичная ремиссия

нормализация уровня сывороточных белков,
при субнефротической протеинурии и
стабильном уровне сывороточного креатинина
или увеличение альбумина сыворотки не менее,
чем на 50%, при нормализации уровня
сывороточного креатинина

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

- *Критерии эффективности*

3 исход

- отсутствие динамики

4 исход – ухудшение дальнейшее
прогрессирование почечной болезни
(нарастание сывороточного креатинина,
снижение уровня сывороточного альбумина,
рост протеинурии и артериальной гипертензии)

5 исход

смерть от почечных непочечных причин

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

ММФ

назначался в начальной дозе 2 г/с

- монотерапия
или
- в сочетании с преднизолоном в дозе не превышающей 30 мг/с с последующим снижением до дозы не более 10 мг/с

**Всего :
22 больных**

**Первичный ГН
(n = 12)**

**Вторичный ГН
(n = 12)**

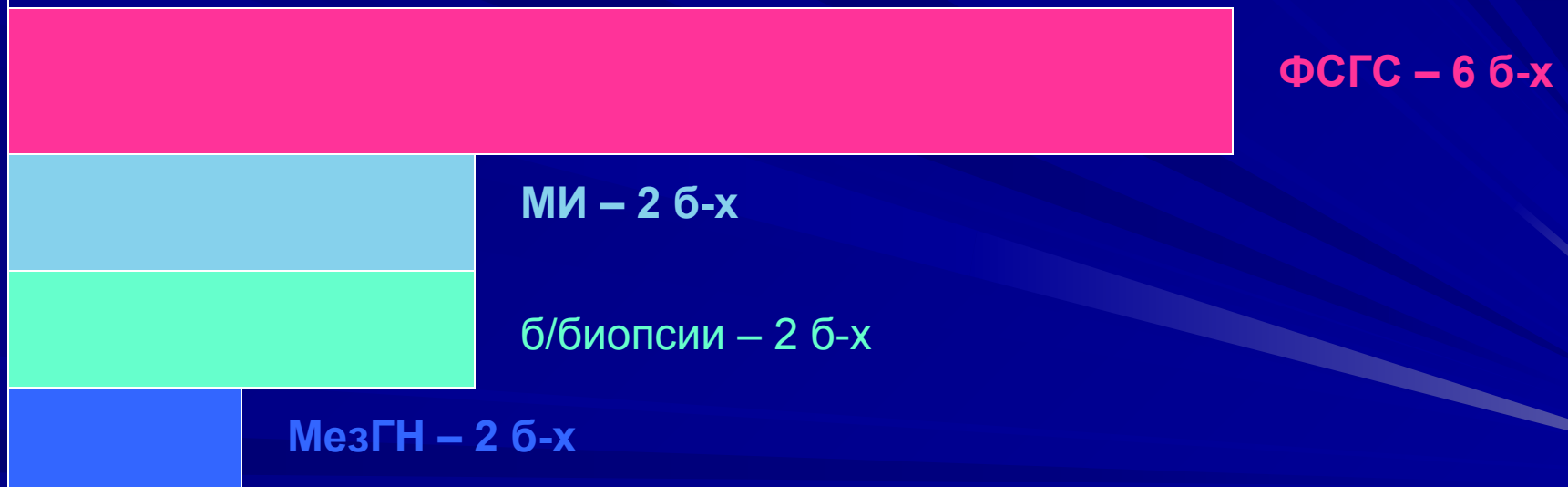
**СКВ
(n = 8)**

**Системные
васкулиты
(n = 2)**



ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (n=12)

Морфологические варианты



ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (n=12)

- *Клиническая характеристика*
- м-5 ж-7
- возраст 19-49 лет
 - Мочевой синдром – 5 б-х
 - Нефротический синдром – 7 б-х
 - Артериальная гипертензия – 4 б-х
 - Сывороточный креатинин >2 мг% - 3 б-х

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (n=12)

- *Предшествующая терапия*

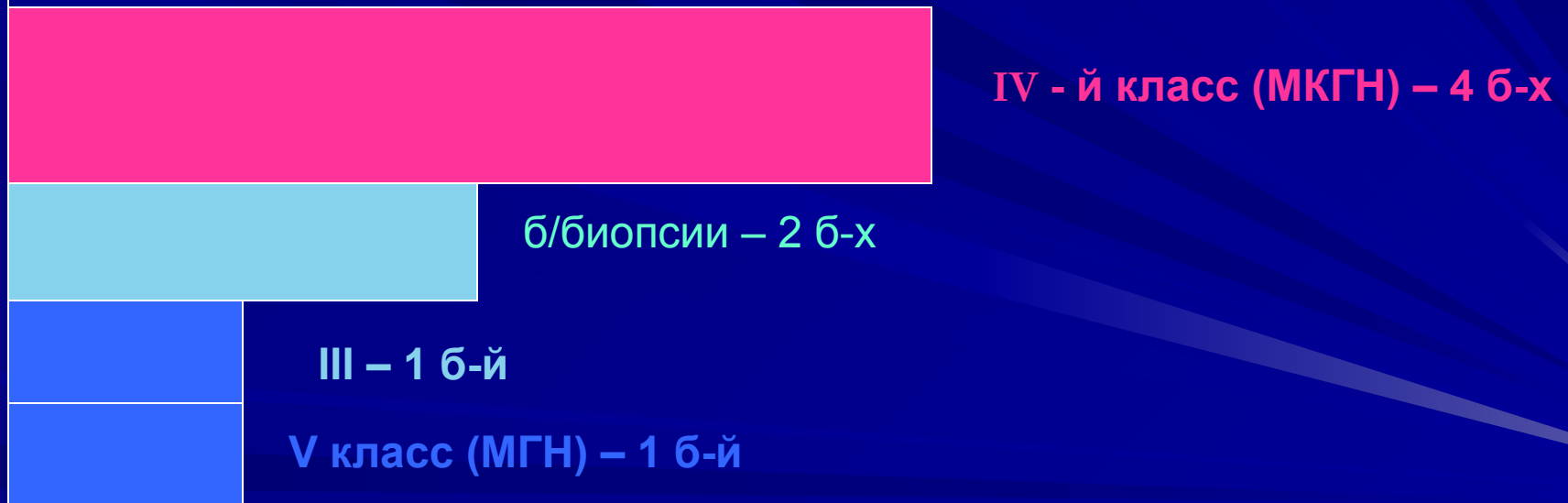
Преднизолон – 4 б-х

Преднизолон + цитостатики – 6 б-х

Ингибиторы АПФ – 2 б-х

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (n=8)

Морфологические варианты



ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (n=8)

- *Клиническая характеристика*
- м-2 ж-6
- возраст 21 -60 лет
 - Мочевой синдром – 4 б-х
 - Нефротический синдром – 4 б-х
 - Артериальная гипертензия – 8 б-х
 - Сывороточный креатинин >2 мг% - 2 б-х

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (n=8)

- *Предшествующая терапия*

Преднизолон – 2 б-х

Преднизолон + цитостатики – 6 б-х

СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ (n=2)

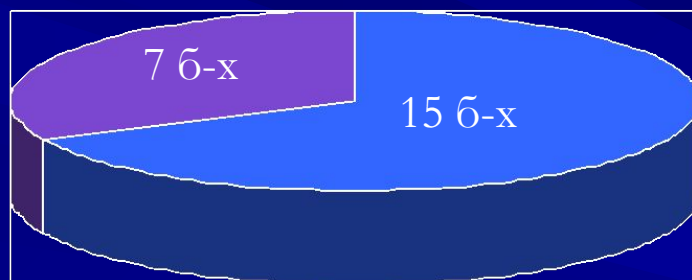
- *Гранулематоз Вегенера* - м, 52 лет,
 - поражение носа
 - поражение почек (мочевого синдром, АГ, сыв. креатинин – 1.7 мг/дл)

Предшествующая терапия преднизолон+ цитостатики

- *Криоглобулинемический васкулит* - ж, 34л
 - поражение кожи
 - суставной синдром
 - почек (НС, АГ, сыв. креатинин – 1.5 мг/дл)

Предшествующая терапия преднизолон+ цитостатики

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ



- положительный результат
- отрицательный результат

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

	Полная ремиссия	улучшение	Без динамики	Ухудшение	смерть
ХГН	2	5	4	1	
СКВ	2	2	3		1 (Непочечная причина)
СВ	2				

← Положительный результат

→ Отрицательный результат

**Всего :
69 БОЛЬНЫХ**

**I. Леченные
ЦФА внутрь
(n = 13)**

**II. Леченные
ЦФА пульсы
(n = 18)**

**V. Леченные
ММФ
(n = 10)**

**III. Леченные
Азатиоприном
(n = 10)**

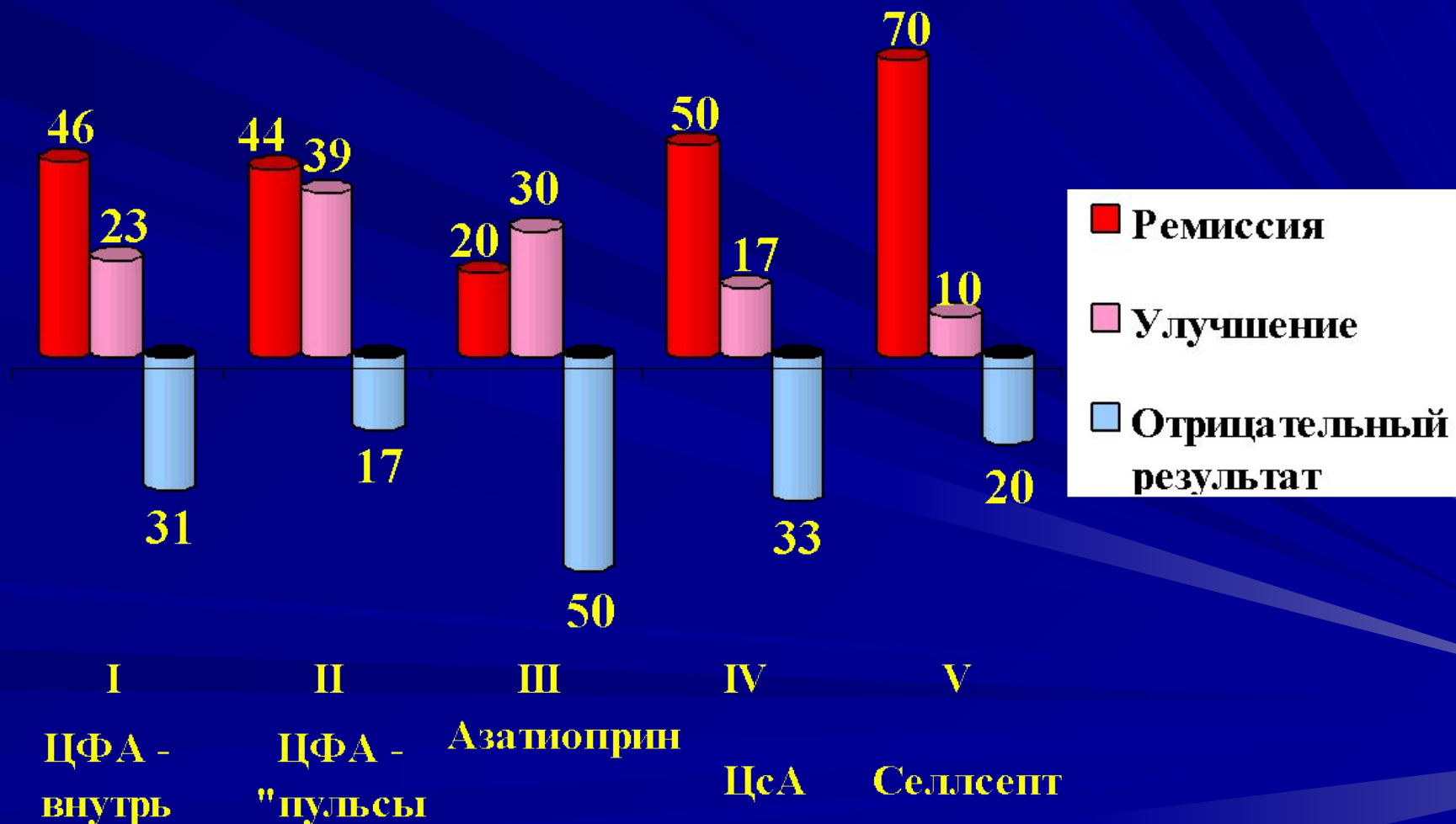
**IV. Леченные
Циклоспорином А
(n = 18)**

Дозы иммунодепрессантов

- I. ЦФА внутрь – 1,5 мг/кг в сутки
- II. ЦФА “пульсы” – 20 мг/кг в мес.
- III. Азатиоприн – 1-2 г/с
- IV. ЦсА (Сандиммун) – 100-250 мг/с
- V. ММФ (Селлсепт) – 1-2 г/с

Длительность терапии во всех группах – 6 месяцев

Эффективность иммунодепрессивной терапии, %



Скорость прогрессирования ПН

$$tg\alpha = \frac{1}{Scr_1} - \frac{1}{Scr_2}$$

Scr_1 – уровень Scr до лечения;
 Scr_2 – уровень Scr к моменту
окончания лечения.

Уровень креатинина

0

Время исхода

III 0,079

IV 0,045

I -0,016

II -0,029

V -0,082

- III Азатиоприн
- IV Циклоспорин А
- I ЦФА внутрь
- II ЦФА пульсы
- V Селлсепт

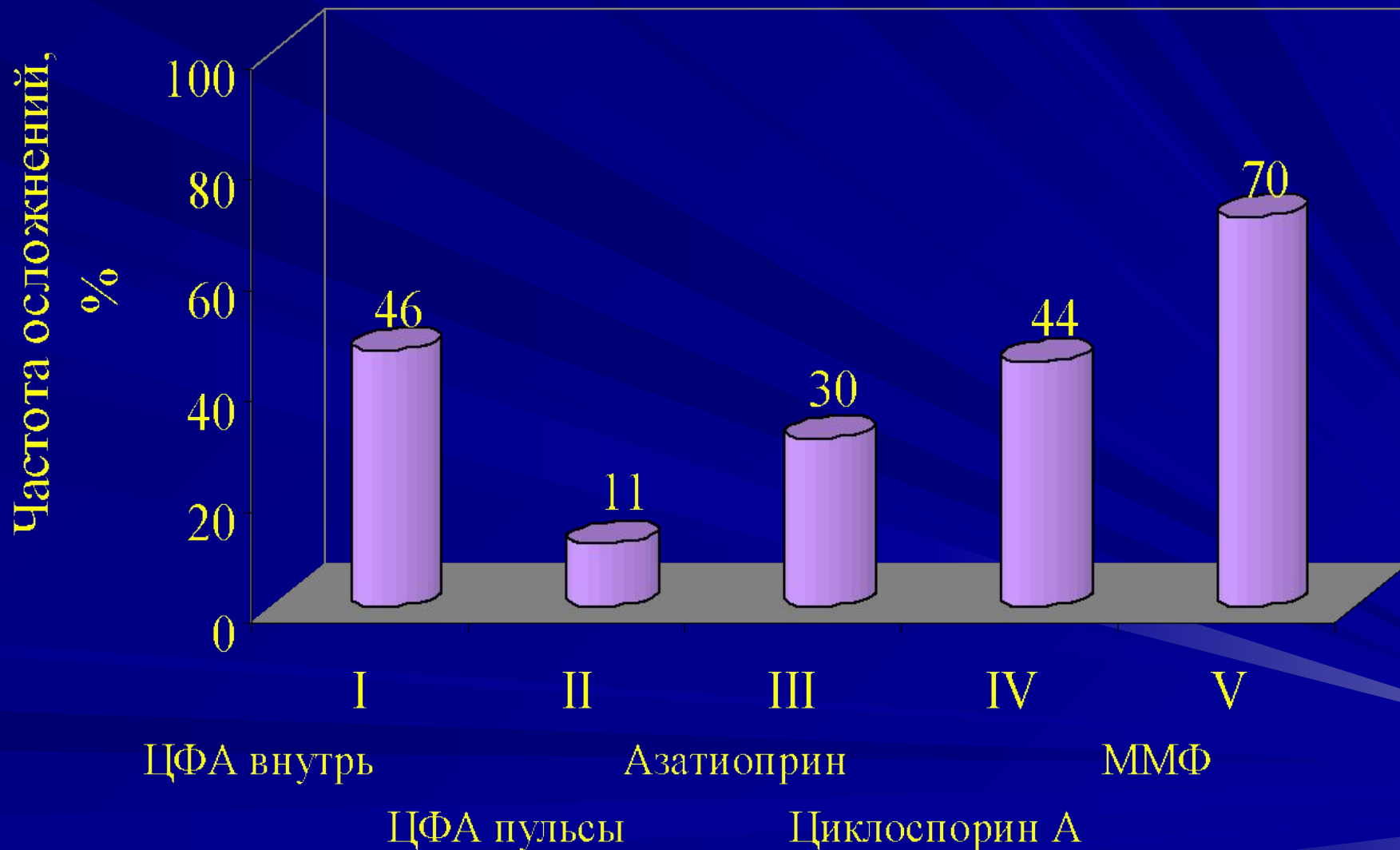
РЕЦИДИВЫ через 3 года

- Циклофосмамид внутрь - 15%
- Циклофосфановая пульс-терапия – 23%
- Азатиоприн - 56%
- Сандиммун-неорал - 40%
- Микофеноловая К-ТА - 89%

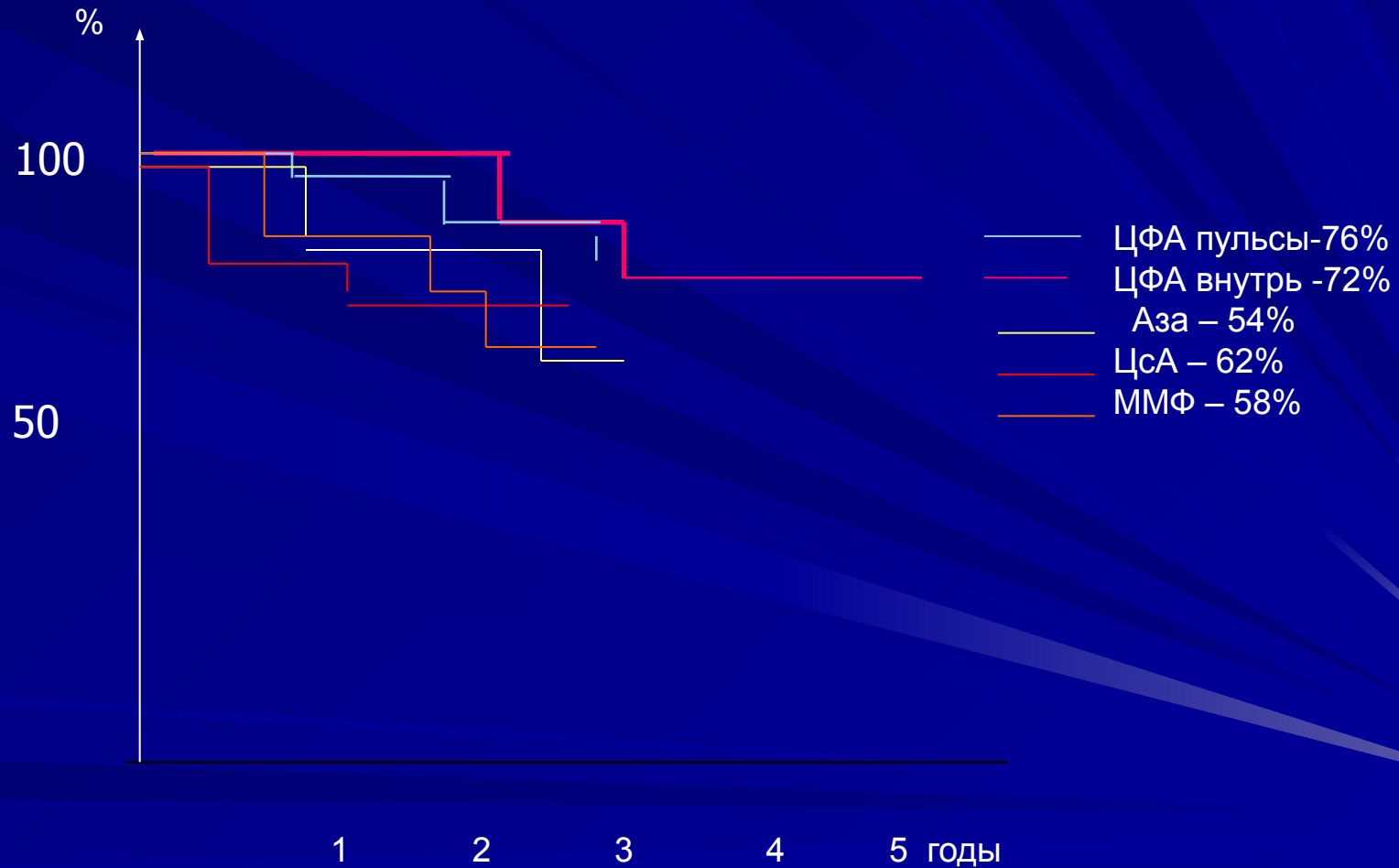
Спектр осложнений иммунодепрессивной терапии

Осложнения	Группы				
	I ЦФА внутрь n = 13	II ЦФА пульсы n = 18	III Азатиоприн n = 10	IV Циклоспорин А n = 18	V ММФ n = 10
Инфекционные	5	2	2	1	4
Энтеропатии	-	-	3	-	5
Цитопении	1	1	2	-	1
ЦНС	-	-	-	-	-
Гиперплазия десен, гингивит	-	-	-	2	-

Частота осложнений иммунодепрессивной терапии



3 –летняя выживаемость (Scr>2)



ДРУГИЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Рекомбинатный эритропоэтин

Этанерсепт (TNFR2-Ig)– рекомбинантный растворимый рецептор ФНО- α

Анакира – антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1)

Биндарит – блокатор экспрессии мРНК MCP-1

✓ Ритуксимаб - моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов

Я. 1952г.р. (58 лет),	МСЧ№47 клиника им. Е.М Тареева									
(37лет) 1986	11. 2004	12.2004	05. 2005	01. 2006	04.2006	09.2006	12.2006	2007		
Отеки										
Протеинурия, г/сутки	гипотиреоз									
Общий белок, г/л	Биопсия почки									
Альбумин, г/л	вакцинация									
Креатинин, мг/дл	Алкогольный авиригг на Чернобыльской АЭС									
ТГ		508	637		969	950		2500		
Хс ,мг/дл		518	531		690	620		750		
Гликемия, мг/дл							+	нет		Нет
Мочевая кислота, мг/дл		5.4	6		8.5	9-7.2	6.3	5.6		
ЛЕЧЕНИЕ	СЗП ПЗ 240мг в\в Альбумин Фраксипарин	ПЗ 50мг 35мг : ЦФАН№2 (суммарно 1600мг) ПЗ № 9(суммарно 10500мг) сандимун 200мг-250мг - Клексан 80мг – 40мг - 60мг L тироксин Симгал 40-20мг			15мг	60мг		10мг		
ДИАГНОЗ	О. интерстици альный нефрит	Хронический гломерулонефрит, нефротического типа (мембранозная нефропатия 2ст.)								

У. 1949г.р.

1996

1997

2001

2002

2003

2004

I

10.X

18.X

XI

40 °C



VII

XI

I

VII

АВФ

АТП

Искусст. сустав справа

Искусст. сустав слева

Тошнота, рвота

АД, мм. рт.ст.

160/100

150-190/90-100

120/80

Боль в суставах

объем завис.

Мочеиспускание

Hb, г/л

79-90

120

Сг, мг/дл

4,4

8,1

15,9

1,0

0,7-1,0

1,8

1,2

Ион.кальций мг/дл

2,06

Фосфор мг/дл

2,7

ПТГ, пг/мл

41

46

R-графия

Остеопороз



Остеопороз

Диагноз

ХГН, ХПН

терминальная стадия

2-ст.пневмония

Переломы шейк тазобедренных костей

Лечение

Гемодиализ 12ч/н
эритроestim, венофер,

Антигипертензивная терапия

МП 20мг
АЗ 25мг
Сандимун 200

4-х компонент. АБ-терапия

2,5 мг
МФК

адЗтева, кальци препараты Са

ВОЗМОЖНА ЛИ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК?

ПЕРВИЧНАЯ

- Лечение эссенциальной АГ
- Вакцинация против HBV
- Предупреждение и лечение HCV-, ВИЧ-инфекции
- Лечение ожирения, инсулинорезистентности и нарушений обмена мочевой кислоты
- Устранение неконтролируемого приема лекарств
- Санация инфекционных очагов (?)
- Тонзиллэктомия (?)

ВТОРИЧНАЯ

- Устранение МАУ и протеинурии
- Лечение АГ
- Коррекция обменных нарушений (ожирение, дислипидемия, гиперурикемия)
- Оптимизация приема лекарств
- Ранняя коррекция анемии эритропоэтином (?)
- Борьба с гипергомоцистеинемией (?)
- Антиагреганты и антикоагулянты (?)

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО БОЛЬНОГО (по Р. Брайту)

Лечение:

- Теплые ванны
- Припарки льняного семени на живот и поясницу
- Кровопускание
- Пиявки
- Сурьма и ипекакуана (потогонные)
- Каломель, толокнянка, хвощ и др.
- Касторовое масло, солевые и растительные слабительные
- Проколы кожи (удаление жидкости)

Профилактика:

- Сухой климат
- Теплое белье
- Периодически – постельный режим

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕФРИТОМ (по Г.А. Захарьину)

- **Пребывание в теплом помещении (“при теплом отхожем месте”)**
- **Покой (“теплая постель”)**
- **Теплые ванны**
- **Прием молока (кипяченого)**
- **Каломель**
- **Железо**
- **Возбуждающие капли**
- **Кофеин**

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО БОЛЬНОГО (по Е.М. Тарееву)

- руководствоваться во всех диагностических, лечебных, профилактических, прогностических суждениях, заключениях, мероприятиях клиникой, наблюдением...
- сокращать до минимума ... число больных «анонимных», «безродных», «идиопатических»...
- сокращать до строго рационального минимума число лекарств, а также небезразличных для больного диагностических, лечебных вмешательств, одновременно как можно больше расширяя рациональные режимные мероприятия
- понимать, какими мощными лекарственными средствами врачу дано право распоряжаться и стремиться глубоко и всесторонне изучить их

Б-ная П.
26 лет

1993

2 0 0 1

VII

VIII

IX

Слабость

Тошнота

Рвота



Креатинин
крови - 14,2 мг/дл

УЗИ почек - НЕФРОСКЛЕРОЗ

Неврологич. отделение
Инфекц. отделение
Сондологический кабинет

Диагноз: терминальная ХПН,
уремия

Больной Л., 50 лет
(врач)

1974

1977

1980

1983

1987

алкоголь

Артериальная гипертензия

140

90

180

90

200

100

Протеинурия

0,03%

ИБС

Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда

Острые артриты

Мочевая кислота в крови (мг/дл) 9,4 8,2 6,8

в моче (мг/сут) 315

8,2 6,8

1340

Креатинин крови (мг/дл) 2,4 6,8 9,6 4,6

2,4 6,8 9,6

4,6

почки

Трансплантация

Гемодиализ

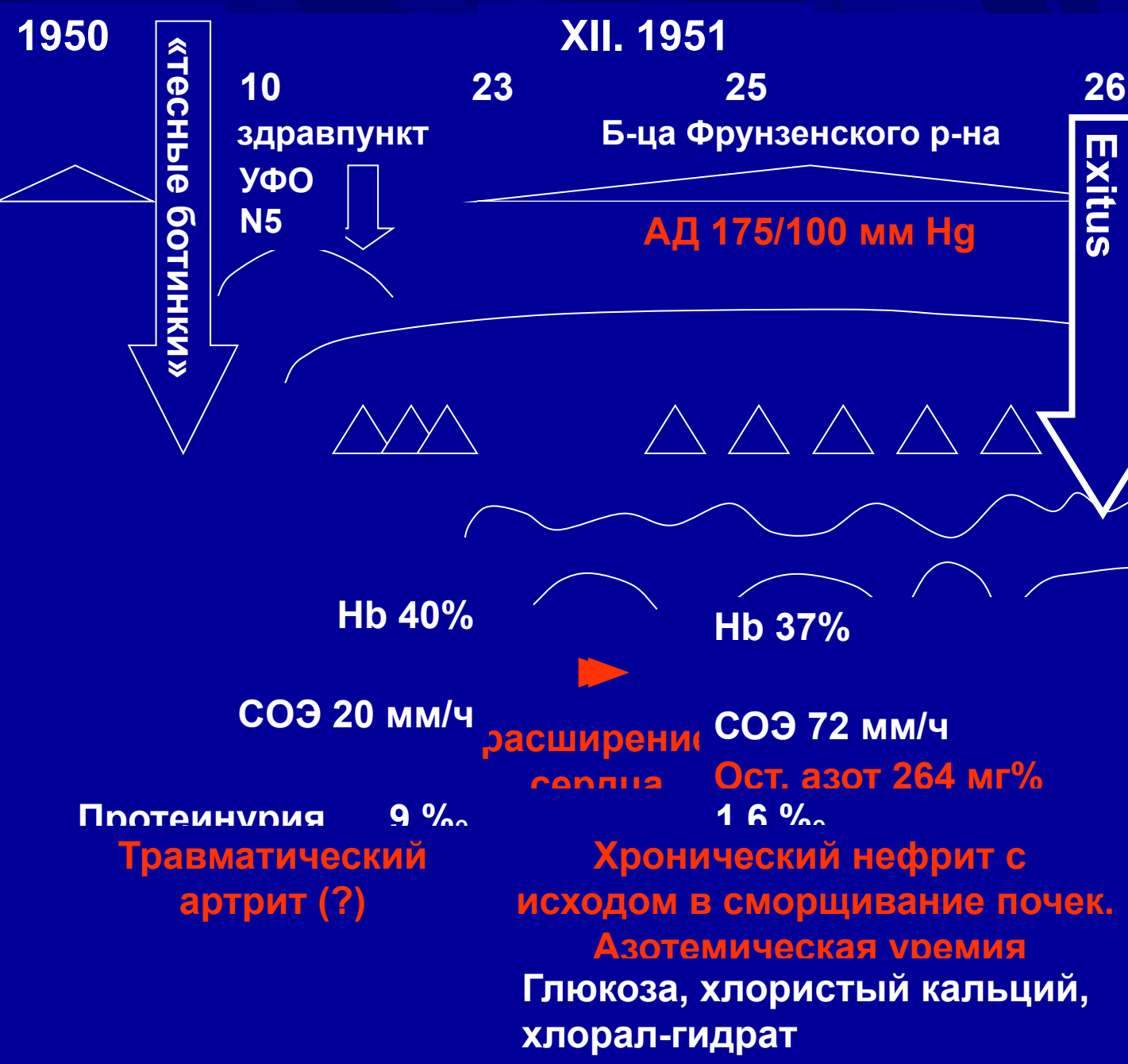
4,6
1,4

**Б-й Г-в, 21 г...
студент**

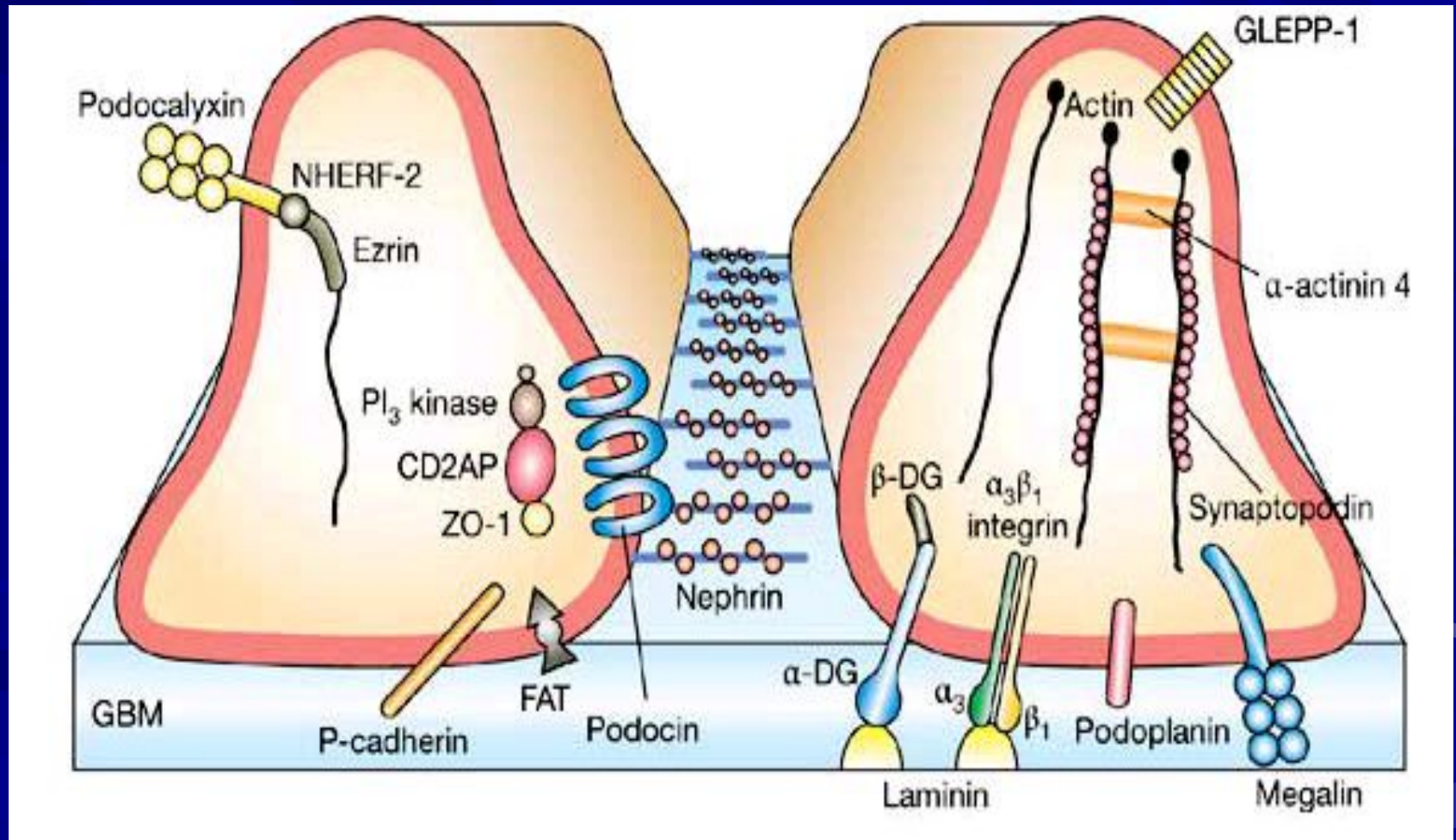
**Повышение АД
Артрит большого
пальца ноги
Слабость
Носовые
кровотечения
Тошнота, рвота
Судороги**

ДИАГНОЗ

ЛЕЧЕНИЕ

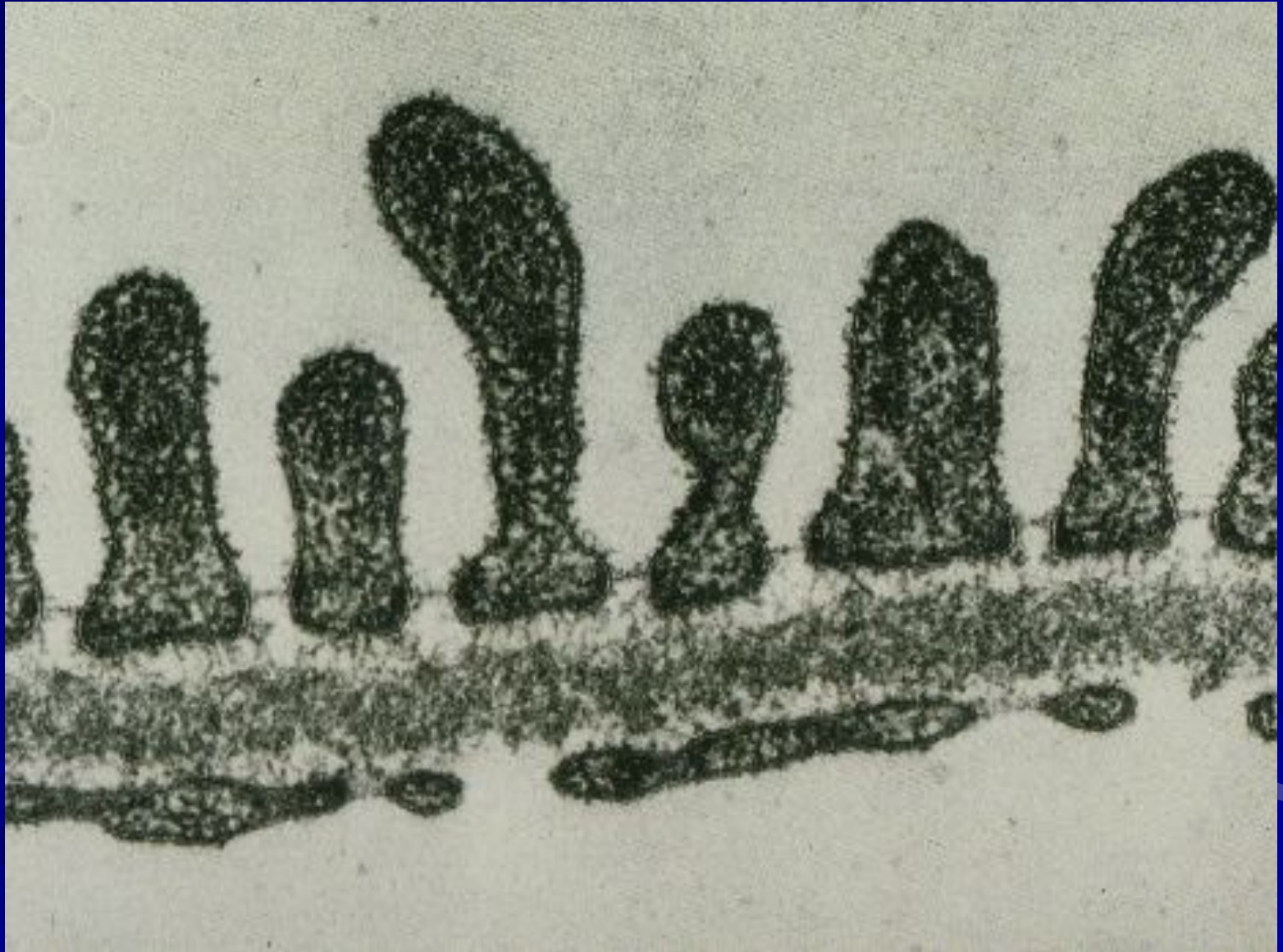


ПОДОЦИТ



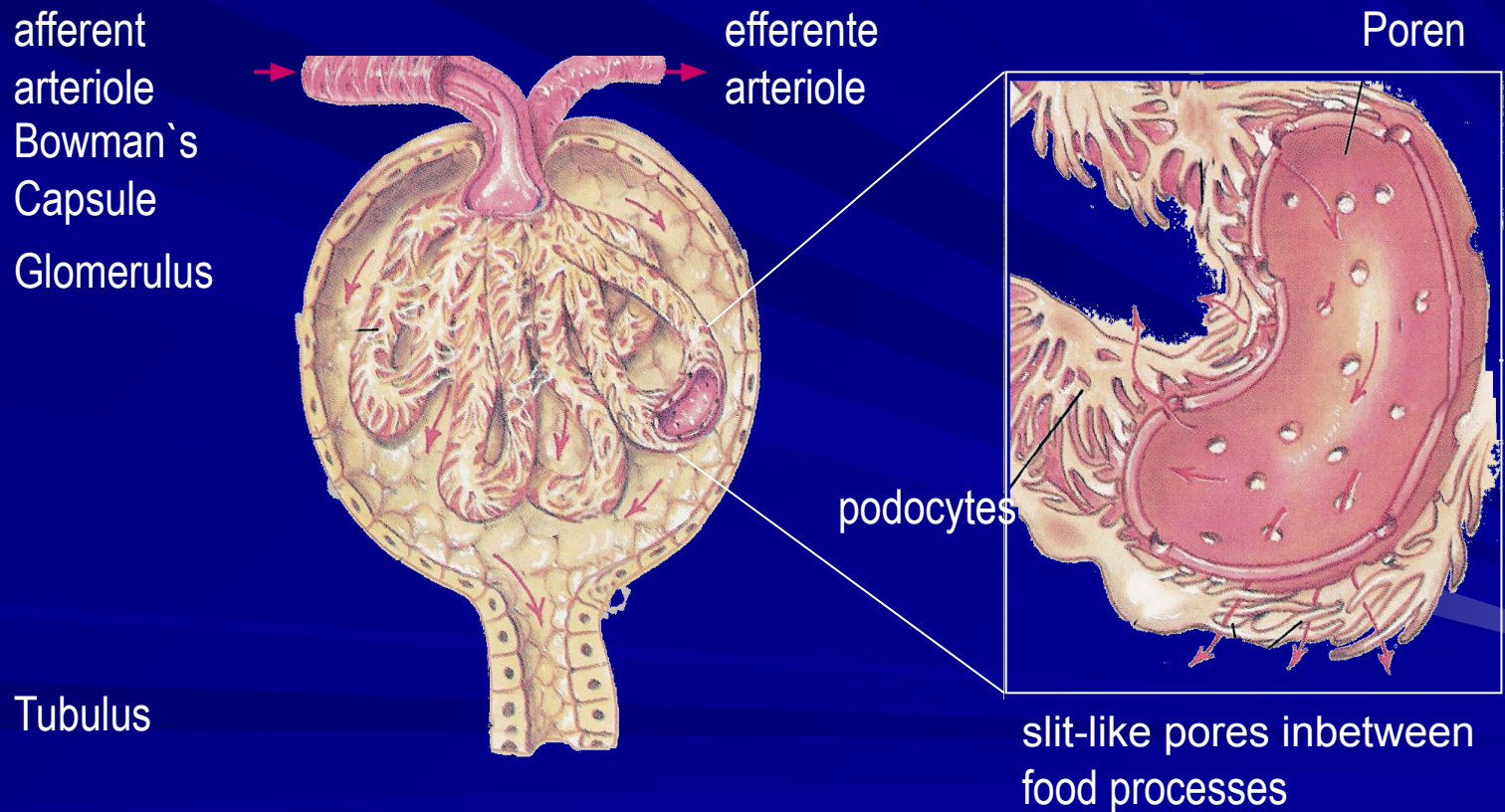






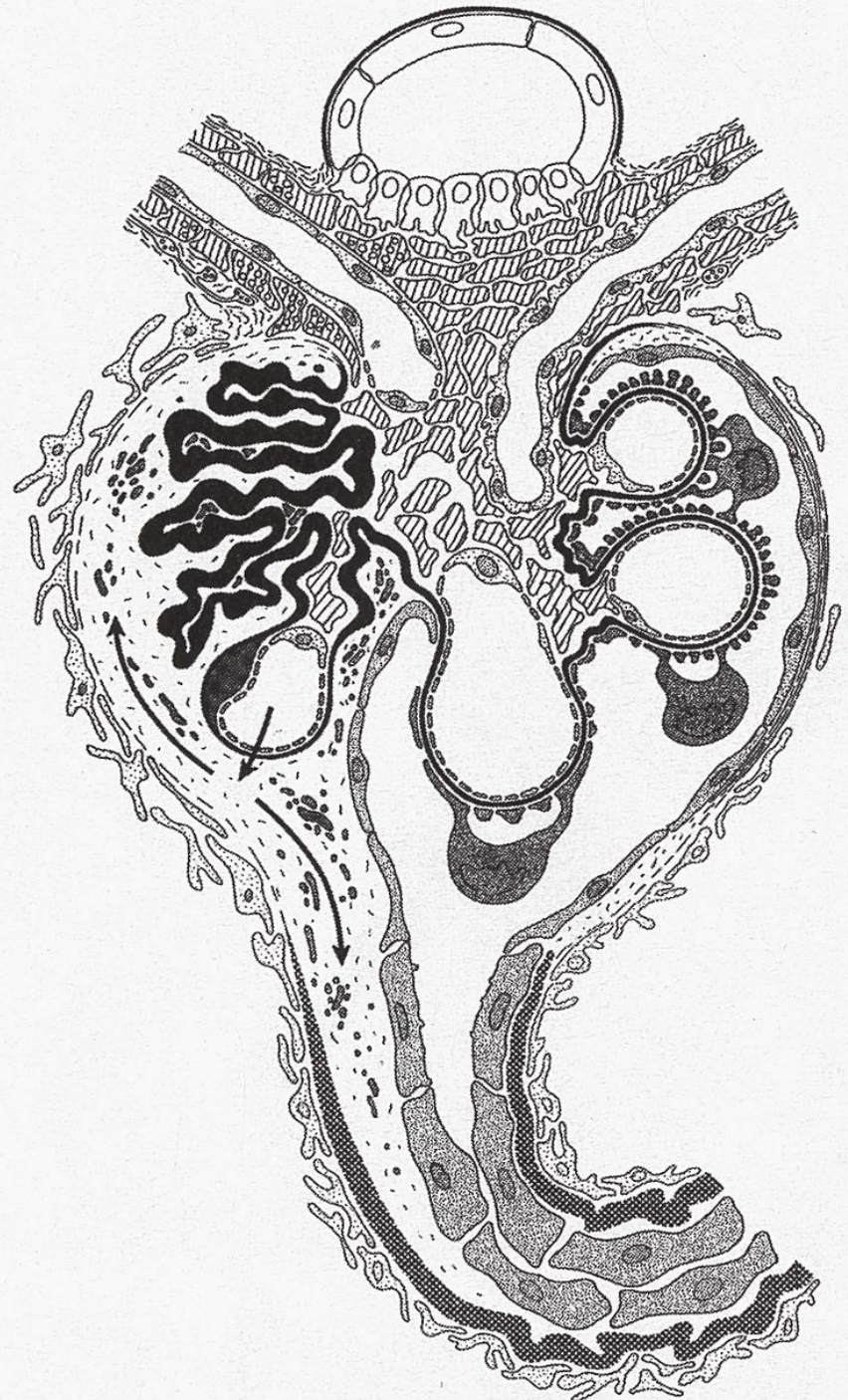
Filtration process in Bowman's Capsule

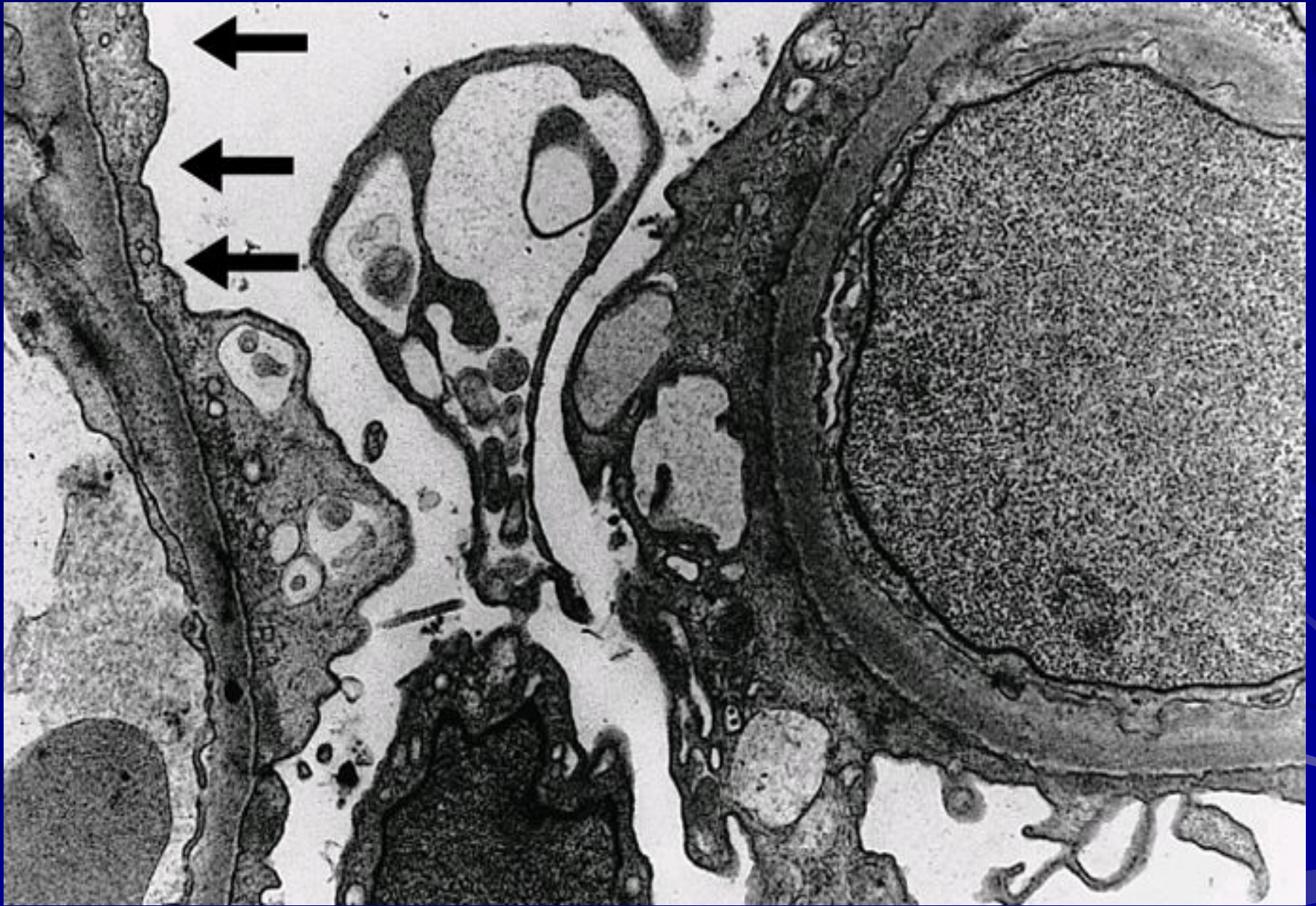
Glomerular filter consists of capillary endothelium (large gaps), the basement membrane (negative charge) and podocytes (slit-like pores)

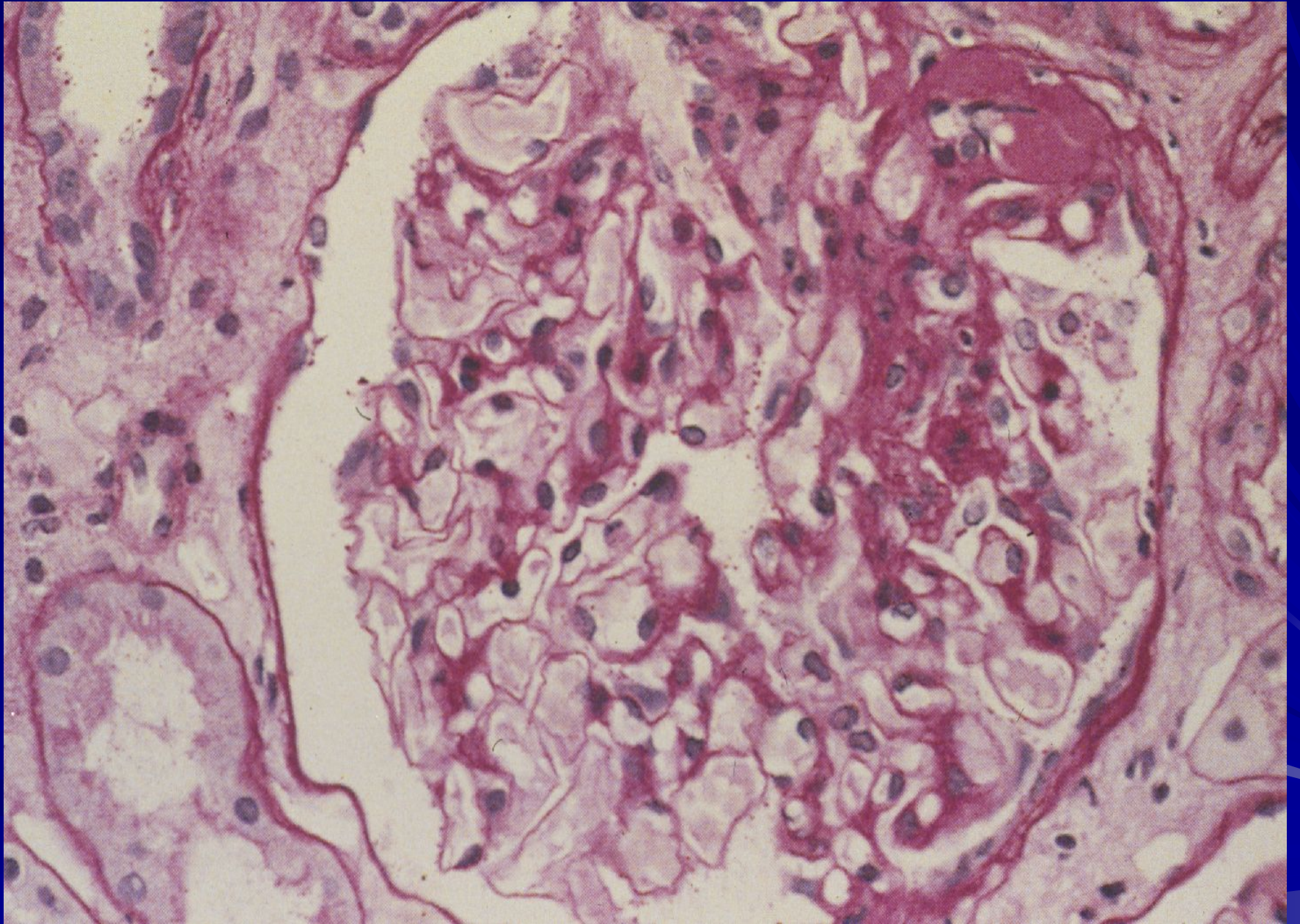


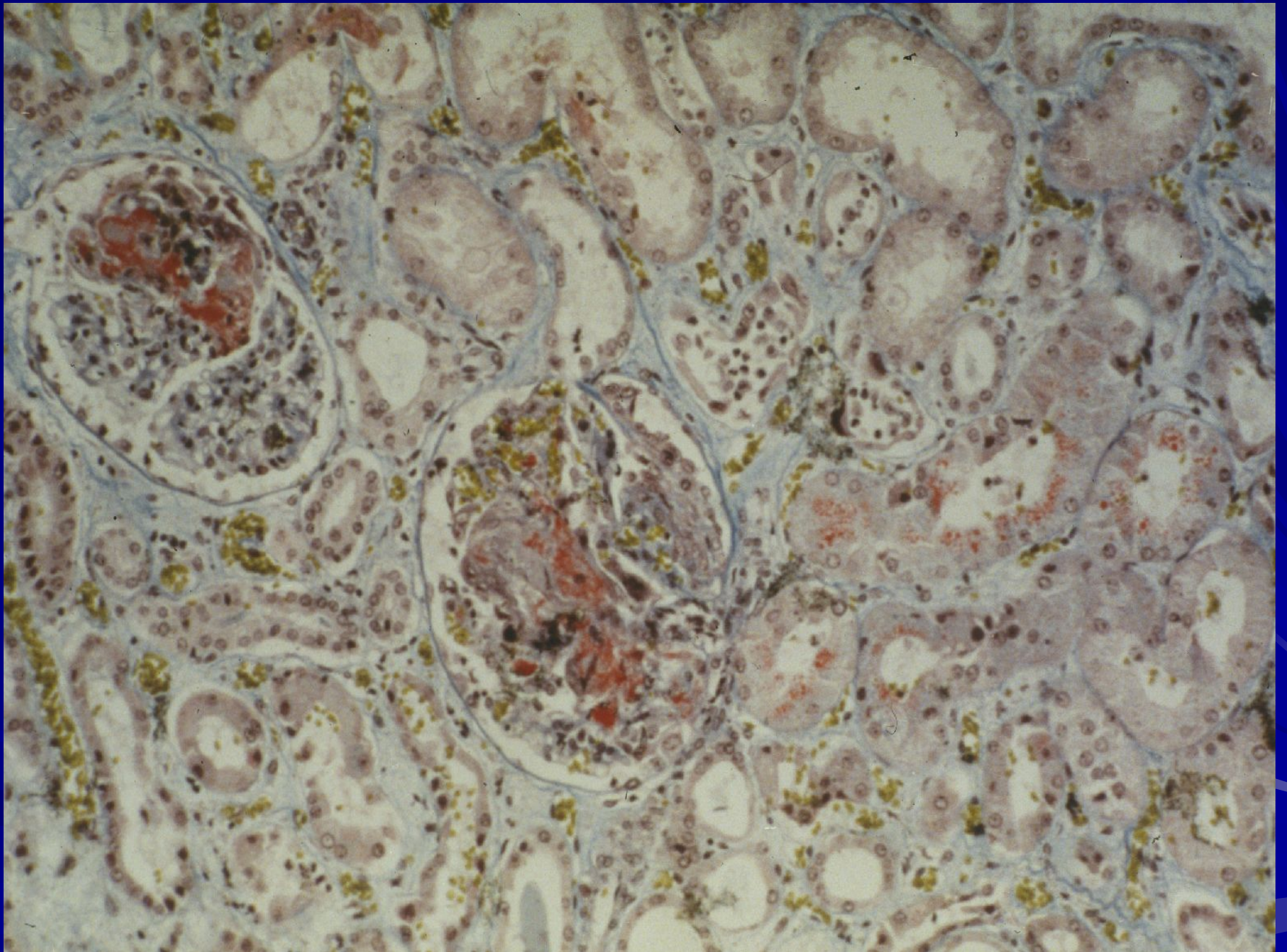
Cartoon of pathologic
filtration in a rather
severe
sclerosed segment of
a nephron

W. Kriz: NDT 18 (2003) 39-44









Б-й К., 70 лет
преподаватель

1980 1988 1996 1998 2002 2003 2004

АД, мм рт. ст.

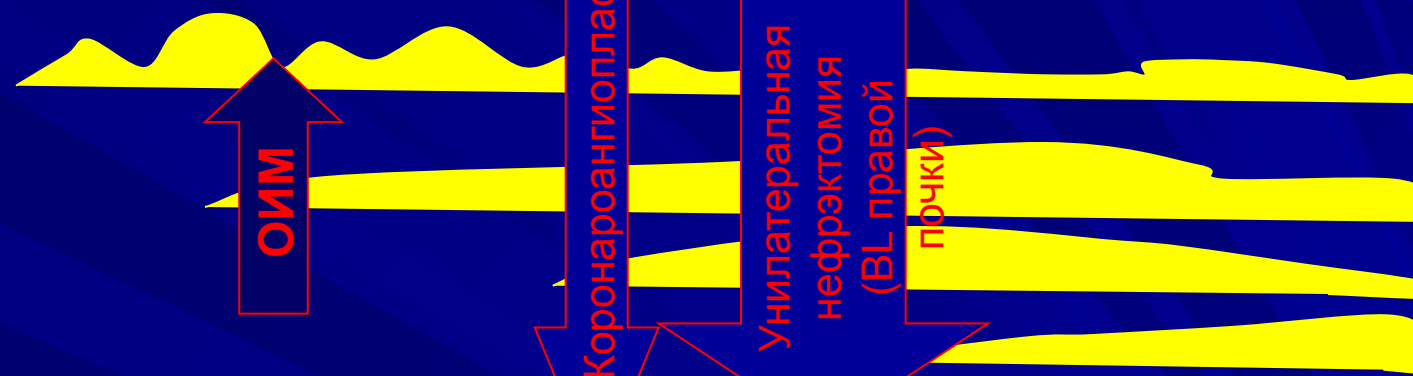
160/90 170/90 180/80 170/70 170/80 150/80 130/80

**Боли за
грудиной**

Одышка

Отеки

Переменяющаяся хромота



Общий холестерин, мг/дл 328 333 175

Триглицериды, мг/дл 202 210 110

Протеинурия, г/сутки 1,6 2,2 1,6 1,3

Креатинин, мг/дл 1,5 6,0 5,7 4,1

Калий, мэкв/л 4,2 5,7 5,8 5,2 4,2

Диагноз

**СД 2 типа, ГБ ИБС, стенокардия III – IV ФК, Ишемическая болезнь
СД 2 типа: диабетическая почеч
нефропатия III – IV ст.**

Лечение

Кардикет
Эналаприл, Арифон,
Аспирин
Норваск
Атенолол, Зокор,
Венофер, Рекормон