

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Иммунодепрессанты - вещества, подавляющие иммунные реакции зависимые от гуморального и клеточного иммунитета. Это **цитостатики** - прежде всего.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

1. Цитостатики

1.1. Антиметаболиты - антагонисты пуриновых оснований (азатиоприн, имуран), фолиевой кислоты (метотерксат) - внедряются в синтез ДНК, ведут к гибели клеток

1.2. Алкилирующие средства - нарушают синтез нуклеиновых кислот при алкилировании (циклофосфамид, хлорбутин или лейкеран)

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

2. Глюкокортикостероиды - синтетические аналоги естественных ГКС, в нефрологии чаще применяют преднизолон, метилпреднизолон (метипред, урбазон) - тормозят продукцию, выход и миграцию иммунокомпетентных клеток, подавление синтеза антител, противовоспалительный эффект (стабилизация мембран, подавление синтеза коллагена)

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3. Антилимфоцитарная сыворотка

4. Гепарин

5. Аминохинолиновые препараты - делагил, плаквенил, резохин, хингамин - умеренное иммуносупрессивное и противовоспалительное действие за счет стабилизации лизосомальных ферментов мембран клеток

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Осложнения при лечении в основных группах иммуносупрессантов:

- 1. Цитостатики дают побочные эффекты:**
лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, инфекционные осложнения - показания к временной на период лечения отмене. Тератогенное, онкогенное действие. При лечении контроль лейкоцитов крови 1 раз в неделю, лейкоц. формулы 1 раз в 2 недели, тромбоцитов крови - 1 раз в месяц.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

2. ГКС противопоказаны при: ХПН, амилоидозе, паранеопластической нефропатии, склеродермической почке, диабетической нефропатии, тромбозе почечных сосудов.

Побочное действие: гиперкортицизм (кушингоид), стероидный диабет, остеопорозы, асептические некрозы, острые стероидные язвы 12-перстной кишки, желудка, присоединение инфекций (туберкулез и др.), недостаточность коры надпочечников при отмене, стрессах.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3. 4-аминохинолиновые препараты
побочно: диспепсия, дерматиты,
психозы, лейкопения, снижение
остроты зрения, поражения сетчатки.
Контроль окулиста 1 раз в 1,5-3 мес,
анализа крови.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Иммуносупрессанты в лечении ГН:

1. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (ГН с антительным механизмом)

**Терапия экстремальная - пульс-терапия
метилпреднизолоном:**

**Метипред 1200 мг за сутки в/венно в течение
4 дней, затем через 1 месяц - повторение
курса. Улучшение у 40% больных.**

**Альтернативная - пульс-терапия
цитостатиками: Циклофосфамид 10-20 мг/кг
в/венно каждые 3-4 недели.**

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Лечение дополняется плазмаферезом (удаление циркулирующих нефротоксинов - антител к гломерулярной базальной мембране или иммунных комплексов) и медиаторов воспаления (комplement, факторы свертывания). Заменяется 4 л плазмы 1 раз в 1-4 недели.

При артериальной гипертензии (АГ) - ингибиторы АПФ (каптоприл 50-100 мг/сутки, престариум 4 мг/сутки)

Возможен гемодиализ при галопирующей почечной недостаточности

2. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (классический брайтов нефрит)

Лечение активное (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон), усредненная схема (!): - преднизолон 60 мг/сутки в течение 3 недель, снижение по 5 мг в течение 4 дней (до 40 мг), затем в течение 2-3 дней снижение по 2,5 мг/сутки. Три варианта отмены: когда препарат не эффективен в течение 3 недель - постепенная отмена его совсем, когда эффективность высока, исчез НС, не протеинурии - также постепенная отмена полностью, при неполном эффекте, исчезают отеки, диспротеинемия, а мочевого синдром сохраняется - переход на поддерживающую дозу 10-20 мг преднизолона/сутки в течение 6 и более мес.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Синдром отмены - анорексия, тошнота, рвота, летаргия, лихорадка, снижение массы тела, артралгии, миалгии, ортостатическое падение АД, обострение активности ГН. Возможна перемежающаяся терапия: утренняя доза дается каждые 24 часа.

Терапия ГКС у больных с ХГН и АГ чревата увеличением гиперфльтрации с поражением клубочков. Параллельно - гипотензивные средства.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

При длительном течении, АГ, признаках почечной недостаточности, неэффективности терапии ГКС - лечение цитостатиками для подавления конечных иммунных реакций.

Азатиоприн (150 мг/сутки), или циклофосфамид (200 мг/сутки). Схема назначения, например, циклофосфамидом: 200 мг в течение 5 недель, затем 5 недель по 100 мг/сутки, через 10 недель снижение до 50 мг/сутки и лечить 6-8 месяцев. Противопоказание - повышенная чувствительность к этим препаратам, возможны гематологические осложнения. Доза должна быть индивидуальной до лейкопении, но не ниже $2,5 \times 10^9$ в 9 степени.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

В дозе 15-20 мг/сутки цитостатики используются как протектор при лечении преднизолоном рано действующем (12-72 часа - "везет быстро..."), а цитостатики только через 5-10 нед. Лечение цитостатиками эффективнее чем ГКС.

Токсичность азатиоприна увеличивается при параллельном назначении аллопуринола, тетрациклина, хлорамфеникола, 5-флуоурацила, цитозинарабинозида, недостаточным питанием, оперативными вмешательствами, почечной недостаточностью.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Длительное назначение циклофосфида, при метаболизме которого образуется ирритант акролеин, приводит иногда к геморрагическом циститу и раку мочевого пузыря. Протектором таких осложнений является "месна" (2-меркаптансульфонат натрия).

Возможна пульс-терапия циклофосфаном: одномоментно 800-1400 мг, затем повтор через 4-6 недель, начальная доза с 20 мг/кг массы тела с коррекцией по переносимости, содержанию лейкоцитов на 10-14 день от введения. Параллельно ГКС в дозе 10-60 мг. Лечение от 1 до 30 мес, за это время от 1 до 22 циклов лечения.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Может быть пульс-терапия и цитостатиками и ГКС. В 1 день в/венно капельно за 30-40 мин 1000 мг метипреда и 1000 мг циклофосфана, в следующие 2 дня в/венно капельно по 1000 мг метипреда на 100 мл изотонического р-ра с 5000-10000 ЕД гепарина. На ранних стадиях, при бурной клинике, особенно при сочетании НС и АГ. Самостоятельно антикоагулянты и антиагреганты без цитостатиков и ГКС почти не используются.

Профилактическое лечение: кратковременные прерывистые курсы 6-12 мес. В течение 3 дней терапевтическая доза (преднизолон, циклофосфан), затем пауза 4 дня, с 3 мес. перерывы до 7 дней, затем на 6 мес - 10ти дневные перерывы.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3. Мембранозный ГН

Либо ГКС как монотерапия, либо комбинация с цитостатиками - преднизолон 60-100 мг/сутки, циклофосфамид 100 мг/сутки, при контроле за лейкоцитами - в течение 1 года (!).

Ингибиторы АПФ даже при нормальном АД (каптоприл, престариум).

НПВП (метиндол и др.), уменьшая протеинурию, подавляют, к сожалению, синтез ПГ что ведет к росту АГ.

Схема Кмнкайд-Смита (цитостатики, гепарин 20000 ЕД, курантил 600 мг - 2 раза в сутки в/венно).

Пульс-терапия. В/венно IgG 0,4/кг веса тела в/венно - 3 дня.

4. Мезангиально-пролиферативный ГН лечится осторожно.

При отсутствии НС и высокой АГ - только курантил, т.к. ожидается спонтанная ремиссия.

Болезнь Берже (IgA-нефропатия) лечится циклофосфамидом (6 мес), дипиридамолом 400-600 мг/сутки, варфарином (непрямой антикоагулянт) 5 мг/сутки - 36 мес. При рецидивах - 10 дневные курсы тетрациклина, либо реоферон.

При злокачественном течении МзПГН - схема лечения быстро прогрессирующего ГН.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ, МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

1. Поражение почек при сахарном диабете

Диабетическая нефропатия у 40-50% больных инсулинзависимым СД, и у 15-30% инсулиннезависимым СД. Длительный малосимптомный период. Затем - уремия. Появление протеинурии - уже симптом тяжести почечного поражения.

Ранний признак микроальбуминурия (более нормы, но еще не протеинурия)

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- Слайд

Появление постоянной микроальбуминурии у больного СД - признак развития в ближайшие 5-7 лет диабетической нефропатии.

Определяется тест-полосками "Micral-test" - Берингер Манхайм, абсорбирующими таблетками "Микробумиетест" фирмы Байер. Определение в течение 5 минут. Достаточно точно.

Гиперфилтрация, гиперперфузия, внутриклубочковая гипертензия - повышение СКФ (скорости клубочковой фильтрации) более 140 мл/мин х

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

1.73 кв.м. Проба Реберга-Тареева (исследование клиренса эндогенного креатинина за сутки) - достаточно ранние маркеры.

На поздних стадиях - протеинурия, снижение СКФ, нарастание азотемии (мочевины и креатинина крови), нефротическим синдромом у 30 проц., (массивная более 3,5 г/сутки протеинурия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отеки до анасарки).

2. Поражение почек при диффузных болезнях соединительной ткани

К ним относятся:

- системная красная волчанка**
- системная склеродермия**
- дерматомиозит**
- диффузный фасцит, рецидивирующий полихондрит (болезнь Мейенберга-Альтхерра-Юлингера), ревматическая полимиалгия, синдром Шарпа (признаки ССД, СКВ и дерматомиозита)**

2.1. Системная красная волчанка

Люпус-нефрит определяет тяжесть течения СКВ. Иногда другие симптомы не определяют и ставится диагноз классического иммунокомплексного ГН, как первое проявление СКВ люпус-нефрит выявляется в 25 проц. случаев, а вообще имеется у 50-70 процентов больных СКВ. Клинически - от протеинурии до тяжелого быстро прогрессирующего ГН с НС, развитием почечной недостаточности. Особой специфичности нет.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Выделяют:

- быстро прогрессирующий волчаночный нефрит с АГ и НС
- активный волчаночный нефрит
- нефрит с минимальным мочевым синдромом

1. Быстро прогрессирующий волчаночный нефрит - быстрое развитие НС, ЗАГ, почечной недостаточности, частота 10-15%, прогноз плохой.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- 2. Активный волчаночный нефрит** - мочевого синдром (протеинурия, лейкоцитурия, гематурия), чаще протеинурия и гематурия. Развивается НС, присоединяется АГ, частота - 30-40%, 10-летняя выживаемость - 60%.
- 3. Нефрит с минимальным мочевым синдромом** - протеинурия менее 0,5 г/сутки, небольшая гематурия и лейкоцитурия.

2.2. Системная склеродермия

Поражение почек морфологически - атрофия и некробиоз коркового вещества почек, поражение междольковых артерий до их фибриноидного некроза, гомогенизация петель в клубочках, их фибриноидные изменения, гиалиноз и склероз. У 10-20% больных.

Клинически картина ГН с протеинурией, изменением мочевого осадка, АГ. НС - крайне редок. Течение годами.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Истинная склеродермическая почка -

остро, в течение 2-3 недель почечный криз (фиброз междольковых артерий в сочетании с сосудосуживающим стимулом - кровопотеря, хирургическое вмешательство, обильный диурез). Активация ренин-ангиотензинового механизма, вазоконстрикция, ЗАГ, микроангиопатическая гемолитическая анемия, ХПН, смерть через 1-2 мес.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

2.3. Антифосфолипидный синдром

**Тромбоз почечных сосудов,
внутриклубочковый микротромбоз
(почечная тромботическая
микроангиопатия). Затем
гломерулосклероз и почечная
недостаточность**

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3. Поражение почек при системных васкулитах

Классификация по Jennete J. et al. (1994):

Слайд:

Классификация этиопатогенеза СВ:

Слайд:

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3.1. Васкулиты мелких сосудов:

3.1.0. Микроскопический полиангиит, полиартериит.

Поражение почек - сегментарный фибриноидный некроз, быстро прогрессирующее течение ГН (протеинурия, микрогематурия), иногда НС, умеренная АГ. При быстро прогрессирующем течении ГН - за 3-6 мес - почечная недостаточность.

(Кроме ГН - преобладание мужчин, лихорадка резистентная к антибиотикам, похудание, миалгии, легочный некротизирующий капиллярит

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

- инфильтраты без полостей распада, одышка, кровохарканье, язвенно-геморрагический кожный васкулит, антитела к цитоплазме нейтрофилов)

3.1.1. Гранулематоз Вегенера - быстро прогрессирующий ГН (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек)

(Кроме ГН - язвенно-некротический ринит, синусит, разрушение хряща носовой перегородки, орбиты, носа, инфильтраты в легких с распадом, антитела к цитоплазме нейтрофилов у 90%)

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

**3.1.2. Синдром Чердж-Стросса
(астматический вариант УП) - слабо
выражено поражение почек в виде
мочевого синдрома, ГН не типичны.
(Кроме - преобладание женщин,
лихорадка и похудание, бронхиальная
астма, миалгии, абдоминалгии,
полиневрит, коронарит, эозинофилия
до 85%, антитела к цитоплазме
нейтрофилов)**

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3.1.3. Геморрагический васкулит (пурпура Шенляйн-Геноха) -

пролиферативный, или мембранозно-пролиферативный ГН, мочевого синдром (протеинурия, микро- и макрогематурия), при иммуногистологическом исследовании биоптата - IgA-иммунные депозиты (Кроме ГН - петехиальная геморрагическая сыпь, суставной и абдоминальный синдром, увеличение IgA и иммунных комплексов)

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

3.1.4. Эссенциальный криоглобулинемический васкулит - ГН, в биоптате IgM, IgG-депозиты на гломерулярной базальной мембране (Петехиальная сыпь, некрозы, язвы, артралгии, миалгии, криоглобулинемия класса IgG, IgM)

3.1.5. Синдром Гудпасчера - быстро прогрессирующий ГН - отличается определением антител к гломерулярной базальной мембране и капилляров легочной ткани в сыворотке крови.

4. Поражение почек при миеломной болезни

Клетки секретируют Ig, продуцируют легкие цепи в большом количестве, фильтрующиеся через почечные канальцы, повреждая их. Развивается протеинурия без АГ. Избыток легких цепей способствует формированию амилоидных фибрилл и их отложению (кожа, сухожилия, суставы, мышцы, сосуды).

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Гиперкальциемия, гиперурикемия, отложение депозитов амилоида, повышенная вязкость крови и инфекция, инфильтрация почек миелоидными клетками - также нарушают функции почек.

Развивается миеломная нефропатия: упорная протеинурия и постепенное развитие почечной недостаточности. Нет признаков нефротического синдрома (НС) классического: отеков, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии. Нет АГ.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Миелоидная нефропатия стоит на 2 месте по причине смерти (после инфекционных осложнений). В классификации миеломной болезни выделены стадии А и Б: отсутствие почечной нед-ти (креатинин менее 20 мг/л) и наличие ее (более 20 мг/л креатинина)