



СПБГУ, ПСПБГМУ им. И.П.Павлова



СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИКИСТОЗОМ

А.Ш.Румянцев

XIV Общероссийская научно-практическая
конференция РДО

21.11.2019

Москва

Кистозная болезнь почек — это группа наследственных или приобретенных заболеваний, которые характеризуются присутствием и ростом в почках единичных или множественных кист, представляющих собой закрытую полость, окаймленную эпителием и заполненную жидким или гелеобразным экссудатом. По своей структуре киста является расширенным сегментом собирательной трубки, а ее размер определяется количеством содержимого и варьирует от мелкого (менее 2 мм в диаметре) до гигантского.

Доклад Румянцева А.Ш.
XIV Общероссийская научно-
практическая конференция РДО
21-23 ноября 2019 г.

Термин «**поликистозная болезнь почек**» включает в себя все случаи образования множественных кист в обеих почках в результате проявления:

- 1) случайной генетической аномалии (ни один из родителей не имеет мутировавшего гена);
- 2) приобретенной патологии – возрастные изменения в почках, прием гормональных препаратов и других лекарственных средств, проведение гемодиализа;
- 3) **наследственной патологии** (АДПП, АРПП, гломерулярная кистозная болезнь почки, нефронофтиз, медуллярная кистозная болезнь почки).

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО
ПЕРЕСМОТРА**

Q61.0. Кистозная болезнь почек

Q61.0. Врожденная одиночная киста почки

Q61.1. Поликистоз почки аутосомно-рецессивный

Q61.2. Поликистоз почки аутосомно-доминантный

Q61.3. Поликистоз почки неуточненный

Q61.4. Дисплазия почки

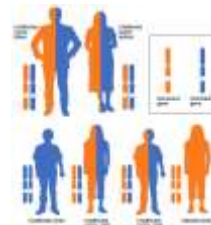
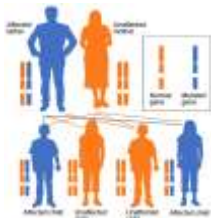
Q61.5. Медуллярный кистоз почки

Q61.8. Другие кистозные болезни почек

Q61.9. Кистозная болезнь почек неуточненная

ФОРМЫ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

АДПКБП	АРПКБП
<p>Обусловлена мутациями генов PKD1 (хромосома 16p13.3) и PKD2 (хромосома 4q21): аббревиатура от Polycystic Kidney Disease. Эти гены кодируют белки полицистины 1 и 2 (PC1 и PC2). Мутация PKD1 ответственна за 64-90% случаев АДПБП; мутацию PKD2 находят у 10-36% больных. Небольшая доля семей с АДПБП могут иметь другую, пока не определенную, генную мутацию («PKD3»).</p> <p>Риск заболевания у потомства 50%.</p>	<p>Обусловлена мутацией гена PKHD1 (хромосома 6p21) (аббревиатура от Polycystic Kidney and Hepatic Disease). Риск заболевания у потомства 25%. Ген PKHD1 кодирует продукцию фиброцистина (полидуктина), находящийся в первичных цилиях и centrosомах. Аллельная гетерогенность гена определяет существенные различия в фенотипической конкордантности как внутри одной семьи, так и между разными семьями. В этой связи ранние классификации АДПБП, основанные на сроках появления симптоматики после рождения, считаются устаревшими</p>
Встречается часто	Встречается редко
Появление симптоматики >30 лет	Появление симптоматики в детском возрасте
У 50% тПН к 60 годам	тПН в детском возрасте
Аневризмы церебральные	Фиброз печени



УНИФИЦИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АДПКБП

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА

Возраст	PKD1	PKD2
15-29	Более >3 кист всего: PPV=100%; SEN=94.3%	PPV=100%; SEN=69.5%
30-39	Более >3 кист всего PPV=100%; SEN=96.6%	PPV=100%; SEN=94.9%
40-59	Более 2 кист в каждой почке PPV=100%; SEN=92.6%	PPV=100%; SEN=88.8%

PPV – позитивная предсказательная ценность; SEN – чувствительность

УНИФИЦИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АДПКБП

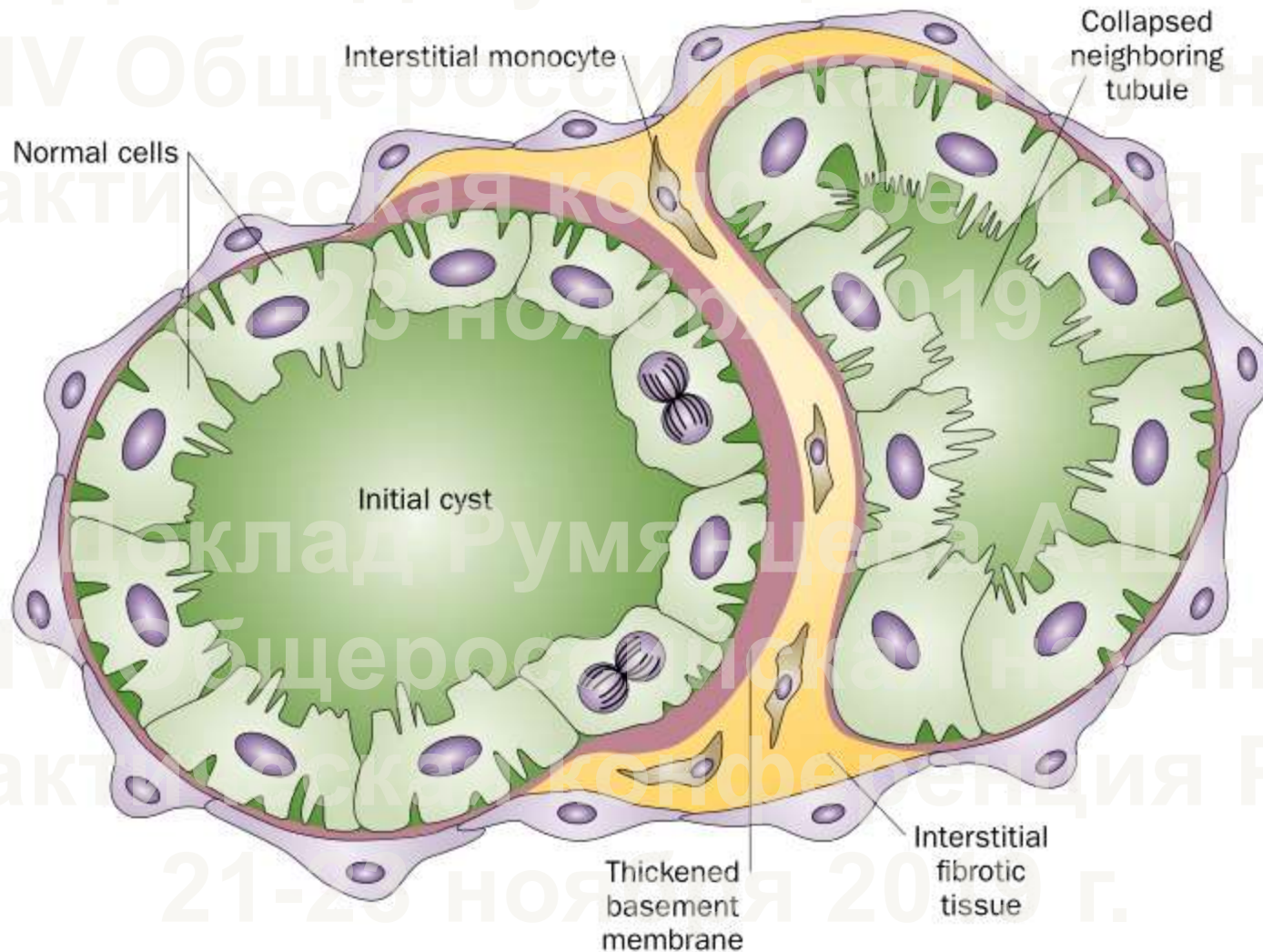
	ИСКЛЮЧЕНИЕ ДИАГНОЗА	
Возраст	PKD1	PKD2
15-29	Нет почечных кист NPV=99.1%; SPEC=97.6%	NPV=83.5%; SPEC=96.6%
30-39	Нет почечных кист NPV=100%; SPEC=96%	NPV=96.8%; SPEC=93.8%
40-59	Нет почечных кист NPV=100%; SPEC=93.9%	NPV=100%; SPEC=93.7%

NPV – негативная предсказательная ценность; SPEC – специфичность

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АДПКБП

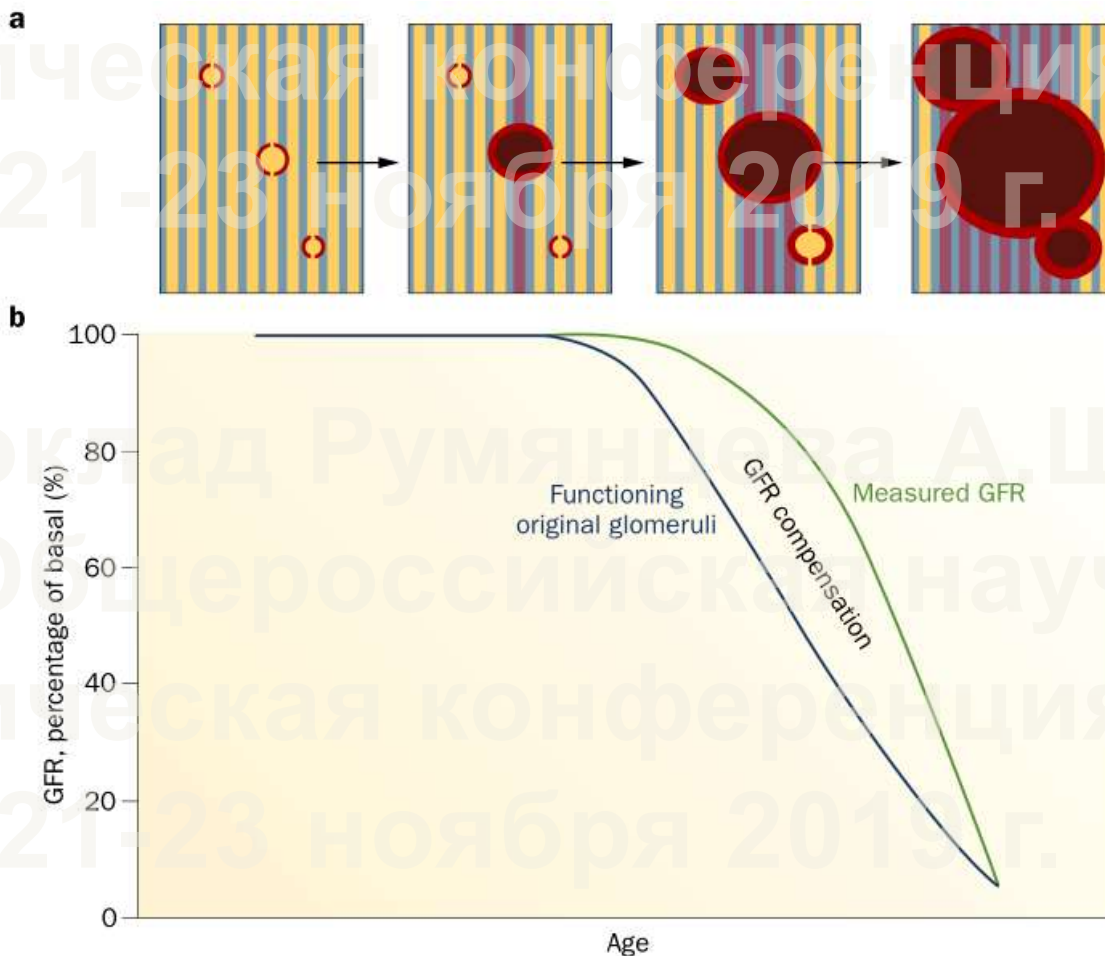
Проявления	Распространенность	Скрининг
Клапаны сердца	Пролапс митрального клапана 25%	Нет
Гидроперикард	до 35%	Нет
Экстракраниальные аневризмы	Неизвестно	Нет
Арахноидальные кисты	8-12%	Нет
Спинальные кисты	1,7%	Нет
Панкреатические кисты	10%	Нет
Дивертикулярная болезнь кишечника	20-50% при тПН	Нет
Ишемическая болезнь органов пищеварения	Неизвестно	Нет
Кисты семенных пузырьков	40%	Нет
Мужское бесплодие	Неизвестно	Нет
Бронхоэктазы	37% vs. 13% в контроле	Нет
Врожденный фиброз печени	Редко	Нет

РАННЯЯ СТАДИЯ ФОРМИРОВАНИЯ И УВЕЛИЧЕНИЯ КИСТ



РОСТ КИСТ И СКФ

Кисты формируются не более, чем в 10% нефронов. На поздних стадиях заболевания гипоксия, воспаление и фиброз способствуют снижению СКФ независимо от увеличения кисты



ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КЛИРЕНСОМ КРЕАТИНИНА (ЙОТАЛАМАТ), ОБЪЕМОМ ПОЧЕК И ОБЪЕМОМ КИСТ

Показатель	Общий объем почек			Клиренс Креатинина	
	Базальный уровень, мл (n)	Динамика мл/год (n)	Динамика %/год (n)	Базальный уровень, мл (n)	Динамика мл//мин/год (n)
<750 мл и < 30 л	506±109 (45)	26±22 (45)	4,7±3,8(45)	114±24(47)	2,9±12,1 (46)
<750 мл и > 30 л	572±130 (48)	23±22 (48)	3.7±3,4(48)	108±24 (49)	1,0±7,0 (48)
750-1500 мл и <30л	978±193 (28)	53±36 (28)	5,3±3,1(28)	122±30 (28)	-0,4±7,7 (28)
750-1500 мл и > 30л	1052±191(61)	55±44 (61)	5,2±3,9(61)	101±27 (61)	-1,6±10,9(61)
>1500 мл и < 30л	1859±333(12)	173±81 (12)	9,5±4,6(12)	99±23 (13)	-2,7±10,2(12)
>1500 мл и > 30л	2155±543 (38)	144±92.2 (38)	6.76*3.78 (38)	94.0*29.2 (38)	-5,0±5,9 (39)

ШКАЛА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО ТПН PROPKD

Показатель	Баллы
Мужчина	1
АГ в возрасте до 35 лет	2
(макрогематурия, боли или нагноение кисты в возрасте до 35 лет	2
Мутации	
PKD2 мутация	0
Неусеченная (неполная) PKD1 мутация	2
Усеченная (полная) PKD1 мутация	4

ШКАЛА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ДО тПН PROPKD

балл	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	Низкий риск Вероятность отсутствия тПН до 60 лет ≈ 80%				Средний риск Медиана тПН 56,9 лет			Высокий риск Медиана тПН 49 лет Вероятность тПН до 60 лет ≈ 90%			

Пример расчета:

Пациент с АДПКП мужчина 29 лет с АГ и полной PKD1 мутацией

1 балл за М

2 балла за АГ

4 балла за полную мутацию PKD1

Сумма баллов = 7

Высокий риск4 прогрессирования до тПН (медиана 49 лет)

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИИ АДПКБП

➤ **Общий объем почек**

➤ **Потребление поваренной соли** (↑ осмolarityности

=> ↓ внутриклеточной жидкости => ↑ **вазопрессина**

и жажды, ↑ **Науретического гормона;**

↑ **эндогенных кардиотонических стероидов;**

↑ **TGF-β**

➤ ↓ **ЛПВП** (↓ синтеза сфинголипидов)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АДПКБП

- Контроль АД не $> 140/90$ мм рт ст – РКИ у АДПКБП (Schrier RW et al. N Engl J Med 2014; 371:2255–66) – РК
- Потребление поваренной соли не $> 5-7$ г/сут – РКИ потребления соли в post hoc анализе прогрессии АДПКБП (Torres VE et al. Kidney Int 2017; 91:493–500)
- Отказ от курения – эпидемиологические исследования в общей популяции и при ХБП (Xia J et al. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 475–487)
- Дозированные физические нагрузки – эпидемиологические исследования и РКИ в общей популяции и при ХБП (Zelle DM et al. Nat Rev Nephrol 2017; 13: 152–168)
- Нормализация массы тела – ассоциация ожирения с прогрессированием АДПКБП при post hoc анализе РКИ у АДПКБП (Warner G et al. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 1437–1447)
- Потребление жидкости > 3 л/сут – патофизиологические соображения, касающиеся подавления секреции АДГ (Wong ATY et al. BMJ Open 2018; 8:e018794)
- Средиземноморская диета – РКИ при \uparrow СС риске, неспецифично для АДПКБП (Di Iorio BR et al. J Nephrol. 2018 Oct;31(5):635-643)
- Отказ от применения эстрогенов (стимулируют рост кист в печени) – нерандомизированное исследование у АДПКБП (Savigne J et al. Semin Nephrol 2015; 35:618–22.e5)

НЕЛЕКАРСТВЕННАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ УРОВНЯ ЛПВП

- **Нормализация массы тела**
- **Отказ от курения**
- **Регулярные дозированные физические нагрузки**
- **1-2 бокала красного сухого вина в день**
- **Отказ от транс-жиров в диете**
- **Мононенасыщенные жиры в диете:** орехи (миндаль, арахис, кешью, пекан и макадамия), авокадо, оливковое и кунжутное масло, кунжутная паста тахини

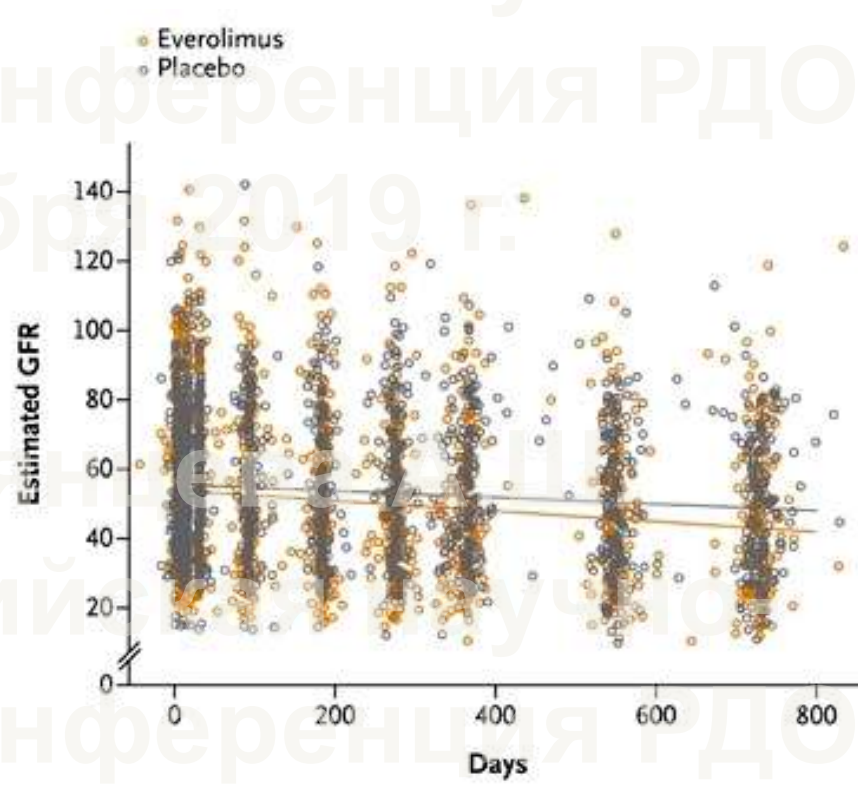
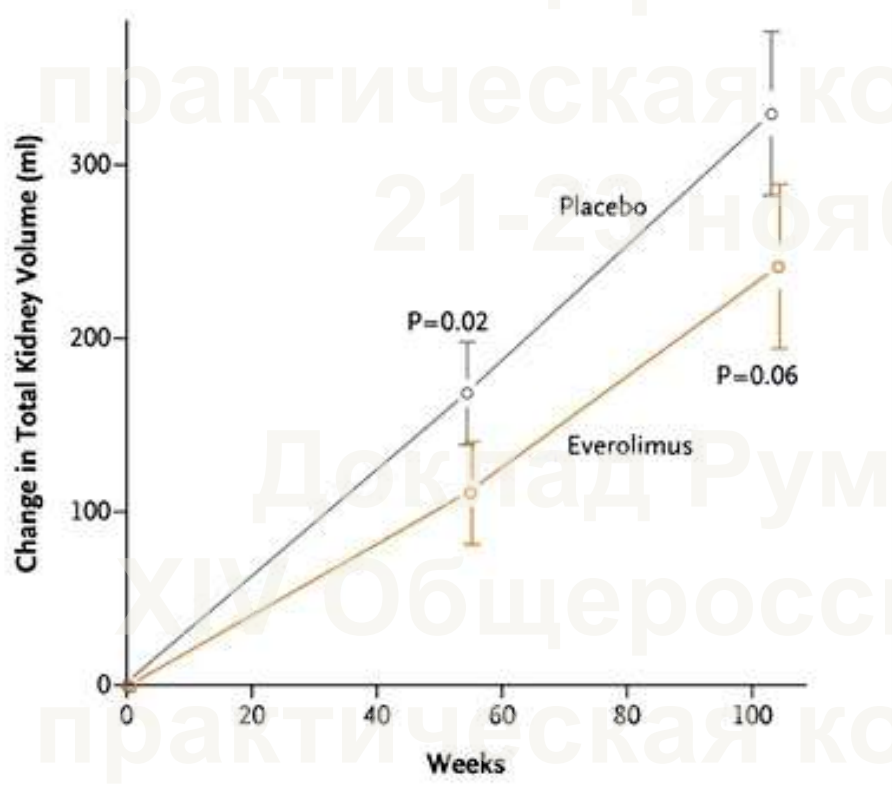
ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ

mTOR ПРИ АДПКБП

mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих) – серин-треониновая протеинкиназа -- ключевой регулятор клеточного роста. Действие ингибитора mTOR рапамицина замедляло прогрессирование поликистоза почек у крыс и мышей за счет индукции апоптоза эпителиальных клеток, окружающих кисты, и уменьшения объема кист даже на поздних стадиях заболевания.

ИНГИБИТОРЫ mTOR ПРИ АДПКБП

(эверолимус таб. 2,5 мг×2 р, n= 433 Афинитор 5 мг 30 таб 135.000. руб)

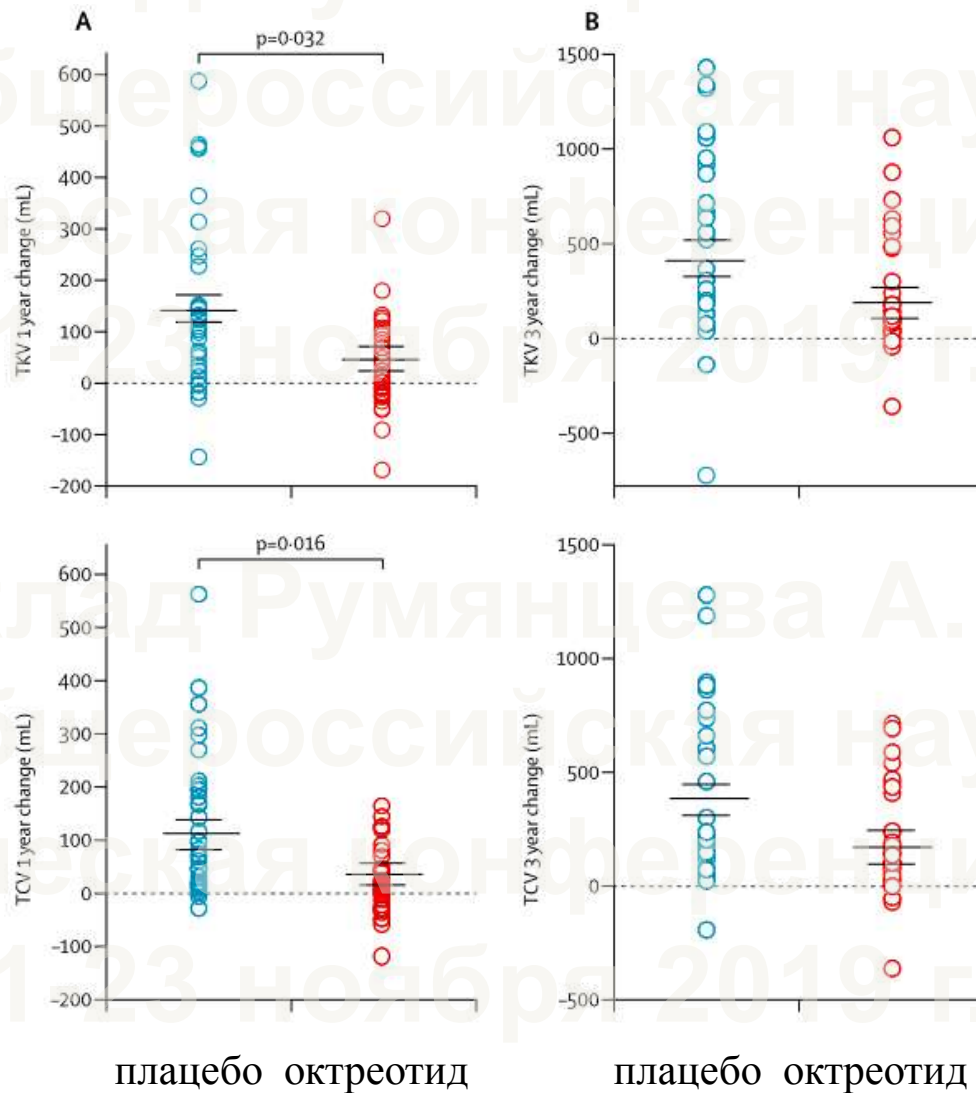


ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРИ АДПКБП

Мутация при АДПКП приводит к ↑ циклического аденозинмонофосфата, который, является ключевым внутриклеточным вторичным мессенджером, который вызывают пролиферацию клеток и секрецию жидкости в кисту. Аналог соматостатина октреотид, к которому есть специфические рецепторы в почке, подавляет образование циклического аденозинмонофосфата.

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА ПРИ АДПКБП

плацебо n= 38 октреотид 20 мг в/м через 28 сут. n= 36 [Октреотид 5 мг 5 ампул 1000 руб]



ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Тирозинкиназа *Src* – ключевой регулятор передачи сигналов, опосредованных факторами роста. Ее экспрессия обнаружена при АДПКБП, а ингибция сопровождается угнетением пролиферации эпителия кист. [Бозулиф 100 мг 28т 80.000 руб]

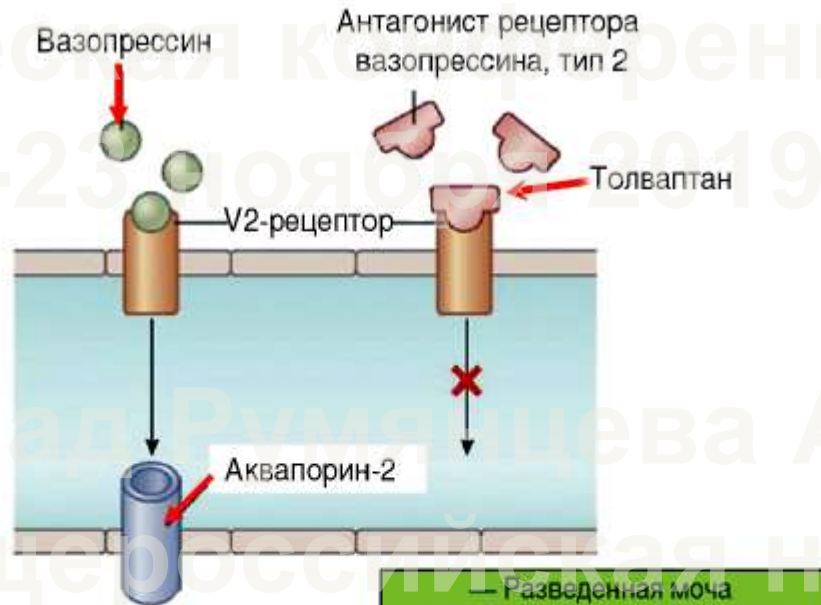
Показатель	Динамика за год, %		P
	Плацебо	Бозутиниб	
Размеры почек			
Плацебо versus BOS 200 мг	4.74	1.63	0.01
Плацебо versus BOS 400 мг	4.74	1.29	0.13
pСКФ			
Плацебо versus BOS 200 мг	-2.54	-3.09	0.71
Плацебо versus BOS 400 мг	-2.54	-7.43	0.12

ИНГИБИТОР ЦИКЛИНЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ (CDK5).

Росковитин (не зарегистрирован в РФ) – регулирует длину первичной реснички, влияет на динамику тубулина через его субстрат коллапсин. Ингибция CDK5 привела к сокращению длины ресничек и, соответственно, к уменьшению цистогенеза, улучшению функции почек и нормализации структуры в кистозных эпителиальных клетках почек.



АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ВАЗОПРЕССИНА

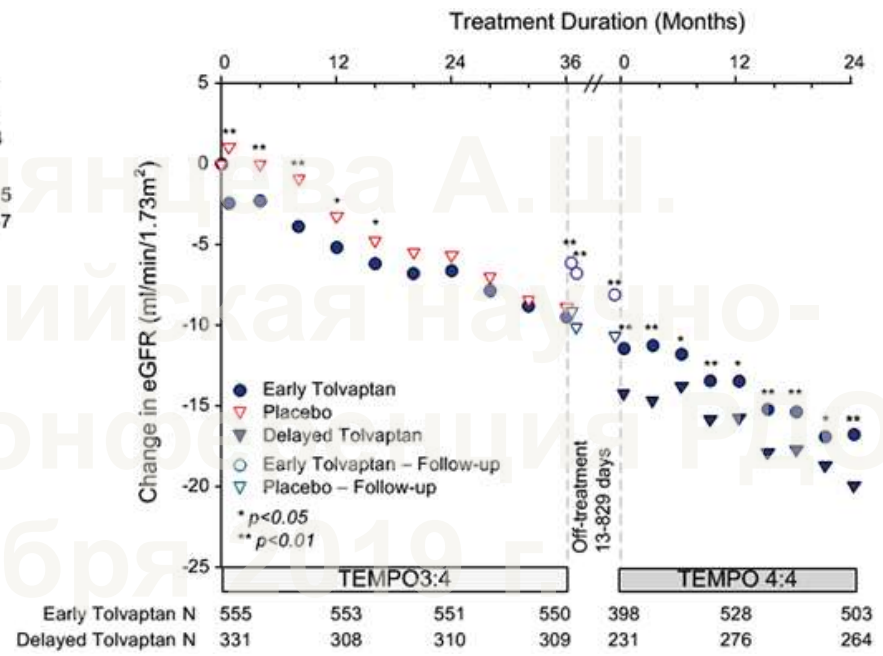
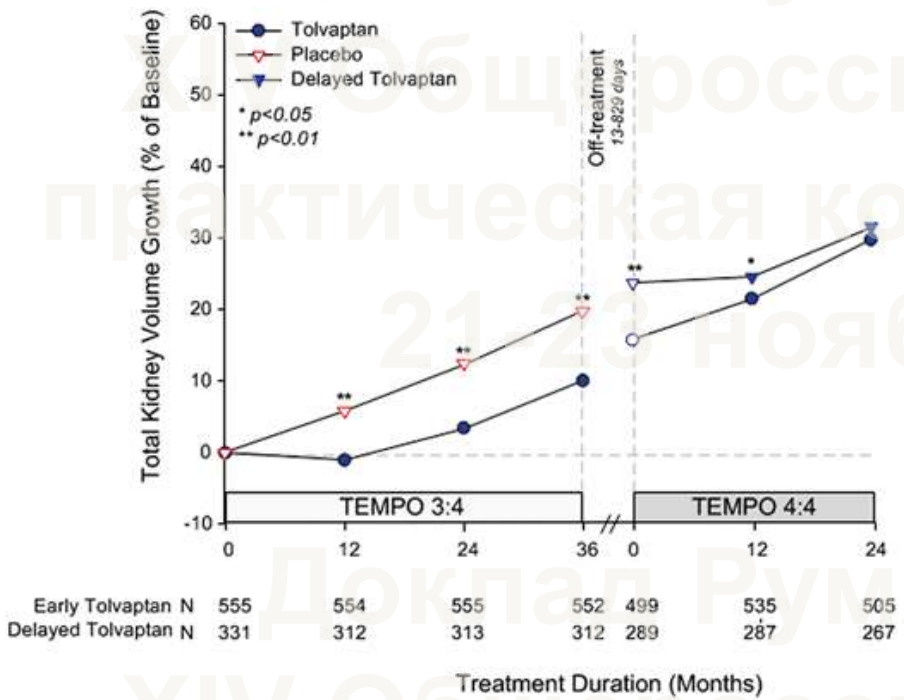


Увеличение водной проницаемости

- Разведенная моча
- Увеличение клиренса воды
- Повышение натрия в сыворотке

- Концентрированная моча
- Уменьшение клиренса воды
- Снижение натрия в сыворотке

Исследование TEMPO, n=871.
 Толваптан начинали 45 мг утром и 15 мг вечером с ↑ дозы до 90 и 30 мг соответственно.
 Джинарк 30 мг 7 таб 77000 руб,
 Самска 30 мг 10 таб 82.000 руб



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЛВАПТАНА ПРИ АДПКБП

Событие	Товаптан		Плацебо		ОР (95% ДИ)
	Общее число событий (на 100 человеко-лет)	Число больных с событием (%)	Общее число событий (на 100 человеко-лет)	Число больных с событием (%)	
Композитное	1049 (43.9)	572 (59.5)	665 (50.0)	341 (70.6)	0.87(0.78,0.97)
↓ СКФ	44 (1.9)	42 (4.6)	64 (4.8)	61 (12.8)	0.39 (0.26,0.57)
Боли	113(4.7)	95 (9.9)	97 (7.3)	78 (16.2)	0.64 (0.47,0.89)
Появление или прогрессия АГ	734 (30.7)	426 (44.3)	426 (32.1)	244 (50.5)	0.94 (0.81,1.09)
↑ альбуминурии	195 (8.2)	195 (20.3)	103 (7.8)	101 (20.9)	1.04 (0.84,1.28)

ДИНАМИКА ЧИСЛА БОЛЬНЫХ АДПКБП (n=35.164) НА ЗПТ на 1млн. В РФ 17,4

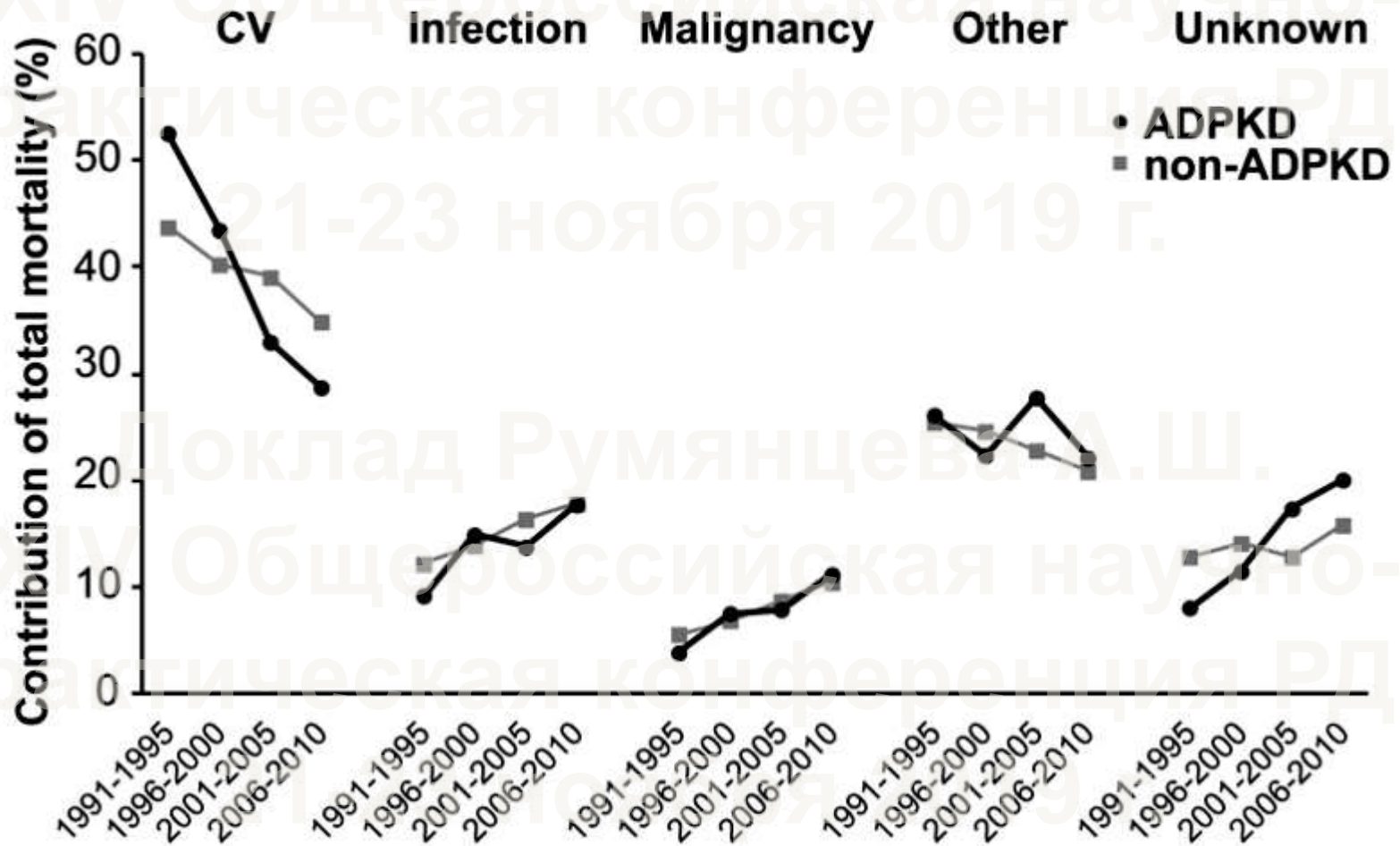
Томилина Н.А. Нефрология и диализ · Приложение к Т. 19, № 4 2017

ЗПТ	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	(%)
Австрия	47.4	60.4	73.0	81.4	+71,7
Бельгия	51.4	72.5	88.9	104.1	NA
Дания	47.4	55.4	64.1	71.1	+50,0
Финляндия	44.0	62.9	79.1	87.9	+99,8
Франция				101.5	NA
Греция	38.6	58.1	72.0	78.5	+ 103,4
Италия		64.7	69.5	72.9	NA
Румыния				35.9	NA
Испания	80.8	91.5	93.0	103.0	+27,5
Швеция	64.7	77.1	90.4	100.0	+54,6
Нидерланды	56.3	65.0	72.2	80.2	+42,5
Великобритания	46.4	55.4	61.9	75.6	NA
Все страны	56.8	70.3	82.1	91.1	+60,4

ПРОБЛЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АДПКБП ПРИ ЗПТ

- Кисты в печени практически у всех пациентов, обычно бессимптомные
- Боли в животе у 40%
- Инфекции мочевыводящих путей у 60%. Эффективны фторхинолоны длительно до 6 недель (согласны не все), аспирация нагноившейся кисты
- ↑ эндотелиальный фактор роста => неоангиогенез => 90% кист с геморрагическим содержимым, до 50% макрогематурия
- ↑ риска почечно-клеточного рака в 5-10 раз, особенно у пожилых мужчин
- Интракраниальные аневризмы 5% - 20% (пожилые).
- Клапанные пороки у 25-30%: пролапс митрального клапана, аортальная недостаточность.

СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ С АДПКБП (n=35.164) и неАДПКБП (n=402.322) НА ЗПТ



ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ АДПКБП ПРИ ТПН

- Трансплантация почки – оптимальный метод
- Наличие АДПКД не ↑ вероятность развития перитонита при ПД, выживаемость лучше ГД, но субъективно плохо переносят заливки
- Антикоагуляция гепарином не показана при рецидивирующей макрогематурии
- Нефрэктомия показана
 - ✓ перед трансплантацией почки,
 - ✓ при рецидивирующей макрогематурии,
 - ✓ при повторных нагноениях кист
 - ✓ при нефромегалии (до 40см в длину, до 8 кг): грыжи живота, тяжелая БЭН, подозрение на малигнизацию.

Спасибо за внимание!

