

Поражение почек при системной склеродермии

Профессор О.В.Бугрова, ОрГМУ
10 марта 2023, Санкт-Петербург

Поражение почек при ревматических заболеваниях

Аутоиммунные РЗ

- Гломерулонефрит (СКВ, СВ (АНЦА), синдром Шегрена)
- Тубулоинтерстициальный нефрит (синдром Шегрена, др.)
- Васкулопатия (ССД)
- Тромботическая микроангиопатия (АФС, атипичный ГУС)
- АА амилоидоз (РА)
- Реноваскулярная гипертензия и ишемия (СВ Такаясу, АФС)

Аутовоспалительные

- АА амилоидоз (периодическая болезнь, АС, псориатический артрит)
- Подагрическая нефропатия (нефролитиаз, ТИН, мочекислая блокада)

- Системная склеродермия (sclerodermia; греч. σκληρός- твердый, плотный + δέρμα - кожа) - аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (лёгкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз

- Первичная заболеваемость ССД, по имеющимся статистическим данным, составляет 2,7-12 случаев на 1 000 000 населения в год
- ССД распространена по всему Земному шару
- женщины болеют в среднем в 7 раз чаще, чем мужчины
- У детей и у взрослых старше 45 лет преобладание женского пола менее выражено
- Заболевание чаще диагностируется в возрасте 30-50 лет, однако его начальные проявления нередко относятся к более раннему периоду

- ОСН
- хроническая склеродермическая СЭД*-индуцированная НП
- АНЦА- васкулит внутрипочечных сосудов
- АФС-нефропатия (острая, хроническая) •
- ГУС (при СЗСТ)
- ТТП
- АА-амилоидоз
- интерстициальный нефрит,
- дистальный канальцевый ацидоз (синдром Шегрена)
- КГ гломерулонефрит
- застойная нефропатия (при ЛАГ)
- обструктивная нефропатия (локальный фиброз)

ХБП, связанная с коморбидностью:

- АГ
- ● сахарным диабетом (в том числе стероидным)
- ● ожирением
- ● курением
- ● атеросклерозом: а) ишемическая нефропатия б) стеноз почечных артерий
- ● обструктивным пиелонефритом

Лекарственные нефропатии:

- НПВП: а) анальгетическая НП с папиллярным некрозом б) ОИН, ХИН
- D-пеницилламин: а) мембранозная нефропатия б) нефротический синдром
- иАПФ и БАР: а) мембранозная нефропатия б) нефротический синдром в) гиперкалиемия
- Простаноиды, ингибиторы ФДЭ-5, БКК (особенно при их сочетании): а) преренальная азотемия б) кортикальный некроз • Варфарин
- варфариновая нефропатия: – острое повреждение почки: гломерулярное кровотечение, эритроцитарная внутриканальцевая обструкция; – повреждение канальцев; – интерстициальный нефрит б) множественный холестериновый атероэмболизм
- Статины а) миоглобиновая нефропатия б) уратная нефропатия • Диуретики: а) уратная нефропатия б) преренальная азотеми



склеродермический почечный криз (СПК)

- Частота – 2,15%, 3% - EUSTAR
- У 20% пациентов с СПК его развитие предшествует установлению диагноза ССД
- Риск развития склеродермического почечного криза наибольший при диффузной ССД в первые 2-5 лет заболевания;
- Антитела к РНК полимеразе
- Полиартрит, быстро прогрессирующий склероз кожи
- Лечение КС в высоких дозах
- Носительство HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304
- Увеличение уровня sCD147

склеродермический почечный криз (СПК)

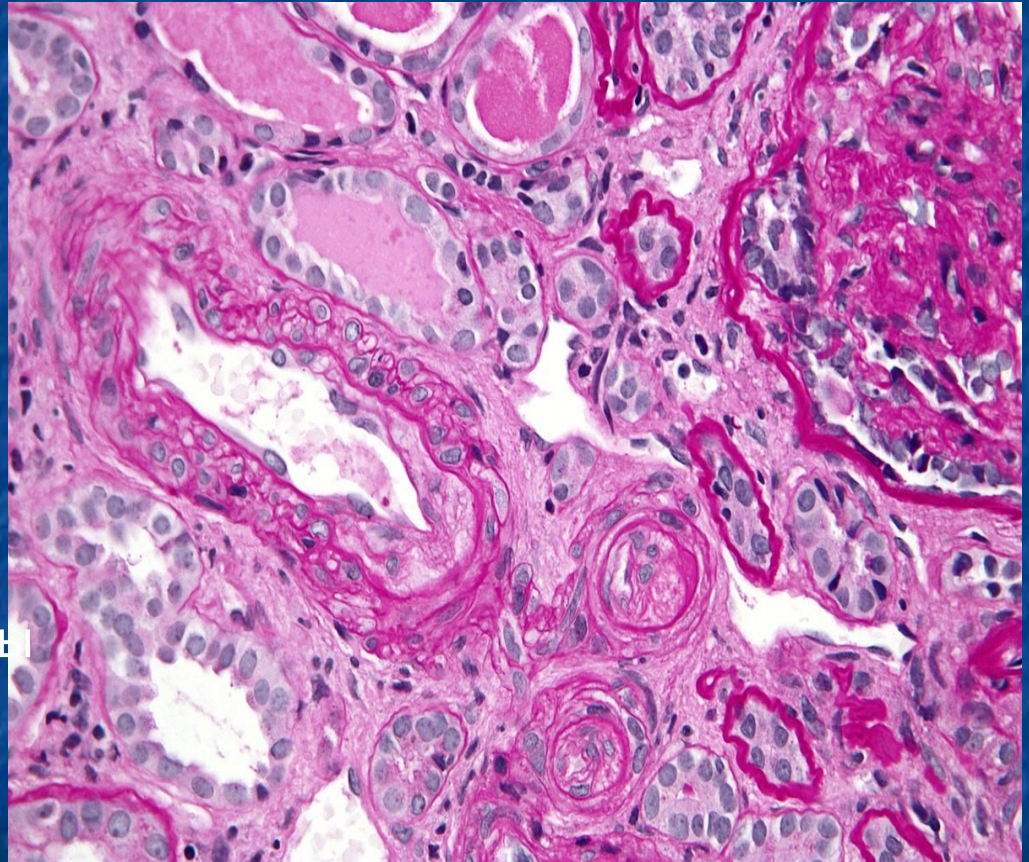
- – СПК является наиболее частым почечным осложнением ССД
- – СПК связан с высоким риском летального исхода
- – Ключевым методом лечения СПК является раннее выявление и лечение с помощью АПФ-І
- – Применение АПФ-І при диагностике ССД связано с повышенным риском СПК
- – Высокое АД является распространенным признаком СПК
- – Пациенты с СПК могут быть нормотензивными в его дебюте; эта группа имеет худший прогноз и более высокую смертность, чем группа пациентов с SRC с артериальной гипертензией

Механизм СПК

Продукция фибрина, Агрегация тромбоцитов	<u>Дисфункция эндотелия</u>	Повышение уровня ЭТ1, тромбоксана ² Снижение уровня простациклина
	ГК	
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	Пролиферация интимы, сужение просвета сосудов	Гипотензия (лекарства, дегидратация, инфекция)
	Снижение почечного кровотока	
	Гиперплазия ЮГА	Гипертензия
Повышение уровня ангиотензина II	Увеличение продукции ренина	Сердечная недостаточность
	Злокачественная	

Гистопатология СПК

пролиферативная
васкулопатия
преимущественно дуговых и
интралобулярных почечных
артерий с фибриновыми
тромбами и фибриноидным
некрозом данных сосудов.
Фиброз и уплотнение
экстрацеллюлярного
матрикса клубочков и
канальцевого интерстиция,
мукоидное набухание интимы
сосудов и concentric
гипертрофия
интралобулярных артерий.
Ишемические некрозы.



H.C. Moore и H.L. Sheehan, 1952

склеродермический почечный криз (СПК)

- Особенности СПК- внезапное начало и отсутствие предвестников
- злокачественная гипертензия,
- головная боль,
- лихорадка,
- слабость,
- одышка,
- протеинурия (до нефротического уровня), гематурия,
- гипертоническая ретинопатия и энцефалопатия
- гемолитическая анемия, тромбоцитопения

СПК

АД

САД более 140 мм рт ст
ДАЖ более 90 мм рт ст
повышение САД >на 30 мм рт. ст.
выше нормы и/или
диастолического АД >на 20 мм рт.
ст.

Почечное
повреж
дение

Критерии KRIGO

Микроангиопати
ческая ГА и
тромбоцитопения

Анемия, тромбоцитопения, лабор тесты
на гемолиз, (-) прямой
антиглобулиновый тест

Органное
поражения

Гипертоническая ретинопатия,
подтвержденная офтальмологом.
Гипертоническая энцефалопатия.
ОСН. Острый перикардит.

Почечная
гистопатология

Гистопатологические результаты
биопсии почки согласуются с СПК

Лечение СПК

- 25% пациентов уже на момент установления диагноза СПК нуждаются в проведении гемодиализа
- у части из них в последующем происходит восстановление почечной функции при продолжении терапии иАПФ.
- 40–66% этих пациентов нуждаются в проведении программного гемодиализа или трансплантации почки. Среднее время восстановления почечной функции составляет 1 год
- Трансплантация почки может существенно улучшить прогноз и выживаемость пациентов с СПК и терминальной почечной недостаточностью.

Лечение СПК

- ингибиторы АПФ
- блокаторы кальциевых каналов
- диуретики
- альфа-блокаторы
- блокаторы рецепторов ангиотензина II
следует применять только у пациентов
с непереносимостью АПФ!

Профилактика СПК

- короткие интервалы наблюдения
- особое внимание незначительным изменениям или аномалиям протеинурии и СКФ,
- интенсивный мониторинг артериального давления на дому (включая 24-часовые амбулаторные тонометры) и более ранняя консультация нефролога
- функцию почек следует регулярно оценивать по концентрации креатинина в сыворотке крови, СКФ
- определение концентрации ренина в сыворотке крови
- 24-часовая протеинурия

ANCA-ассоциированный васкулит при ССД

- Встречается - до 9%
- Антитела к топоизомеразе I и анти-РНК-полимеразе III связаны с повышенным риском ССД– ANCA-ассоциированного васкулита
- часто требуется гистопатология для исключения СПК

ANCA-ассоциированный васкулит при ССД

- ААВ дебютирует развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита (С-ANCA Anti PR3, Р-ANCA anti MPO, U1РНП)
- в 28% - геморрагический альвеолит
- в 13% – некротизирующий васкулит с ишемией конечностей
- в 10% – васкулит кожи
- У части пациентов - выраженная клиническая картина васкулита
- У некоторых - лишь отдельные симптомы, что может затруднить своевременное установление диагноза
- легкая хроническая почечная недостаточность при ССД может быть результатом васкулопатии и, вероятно, недостаточно диагностируется!

Дифференциальный диагноз СПК и ANCA-ассоциированной НП

СПК

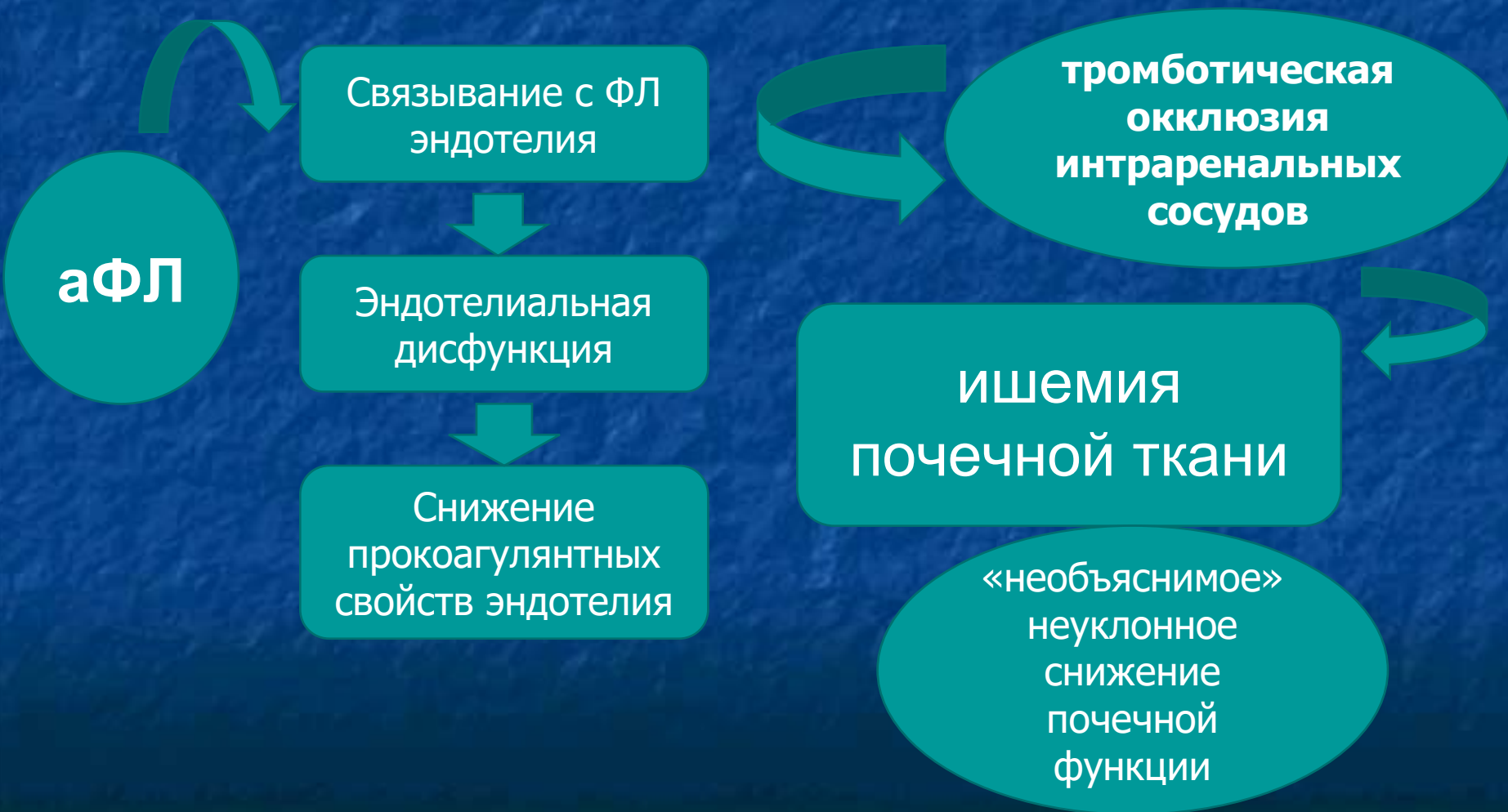
- встречается при в ДССД и лишь изредка (1-2%) в ЛССД
- злокачественная гипертония
- острое начало почечной недостаточности и тяжелой артериальной гипертонии
- в течение от 7,5 месяцев до 4 лет после начала ССД
- иАПФ в качестве лечения первой линии
- стероиды (≥ 15 мг/сут) – основной фактор риска

ANCA-ассоциированная НП

- встречается при ЛССД
- легкая гипертония
- подострое течение с прогрессирующей почечной недостаточностью
- через несколько лет от начала ССД
- не реагирует на иАПФ
- чувствительность к стероидам

НП, ассоциированная с аФЛ

АФЛ при ССД - 41–56% – 63%



Хроническая латентная НП при ССД

- Нередко наблюдают поражение почек по типу хронической латентной нефропатии, протекающей субклинически (преимущественно функциональные нарушения) или с умеренной лабораторной и клинической симптоматикой
- Морфологически, помимо сосудистой патологии и поражения клубочков, выявляют умеренные изменения канальцев и стромы
- Пятнадцатилетняя выживаемость больных ССД без поражения почек составляет 72%, при наличии поражения почек - 13%, причём при острой нефропатии лишь 23% больных живут более 5 лет

Хроническая склеродермическая нефропатия (ХСН), обусловленная сосудистой эндотелиальной дисфункцией

- ХСН - феномен СЭД-инарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, потеря физиологических свойств эндотелия по поддержанию нормального сосудистого тонуса
- усиленная аккумуляция внеклеточного матрикса (склероз), гиперфилтрация и протеинурия
- Постепенное снижение функции почек

Протеинурия

- 4,4% у пациентов с лимитированной формой
- 8,4% больных диффузной формой ССД (EUSTAR)
- оценка эффективности профилактического использования иАПФ при поражении почек у больных ССД неоднозначна!
- использование иАПФ не может предотвратить развитие СПК
- профилактический прием иАПФ может даже ухудшить его последующее течение

Изолированное снижение СКФ

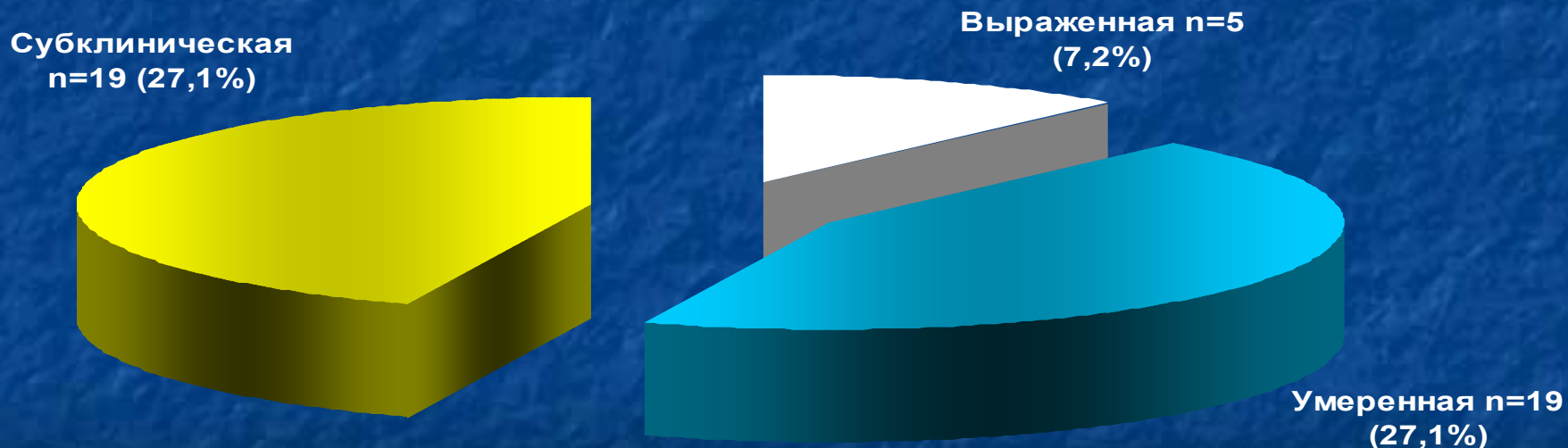
- может быть почти у половины больных ССД с формально нормальным уровнем креатинина крови
- ассоциируется с трехкратным ростом смертности при легочной гипертензии
- спонтанное восстановление почечной функции у больных ССД встречается значительно чаще, чем при других нефропатиях

Снижение почечного резерва

- ранний признак поражения почек при ССД,
- независимый предиктор развития почечной недостаточности и АГ в результате нарушенного ответа эндотелия на вазодилатирующие стимулы.

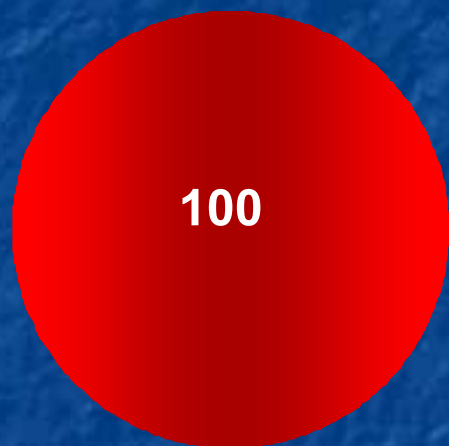
Livi R, Teghini L, Pignone A, et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. Ann Rheum Dis. 2002;61:682–6. doi: 10.1136/ard.61.8.682

Частота встречаемости различных вариантов хронической склеродермической нефропатии у больных ССД, *О.В. Бугрова, 2001*

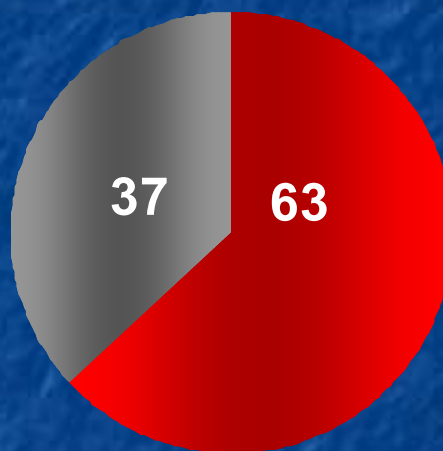


Состояние почечного функционального резерва у больных ССД (в % к общему числу), О. Бугрова, 2001

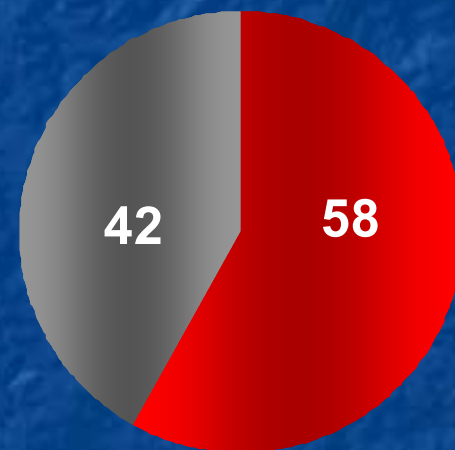
Выраженная СН



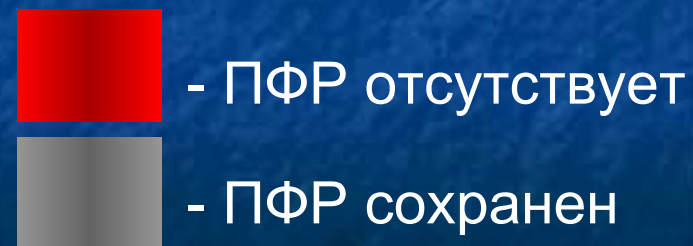
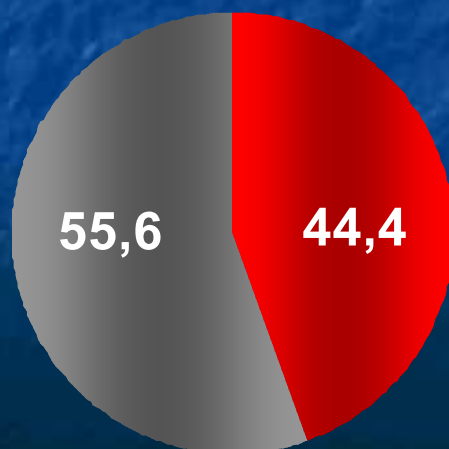
Умеренная СН



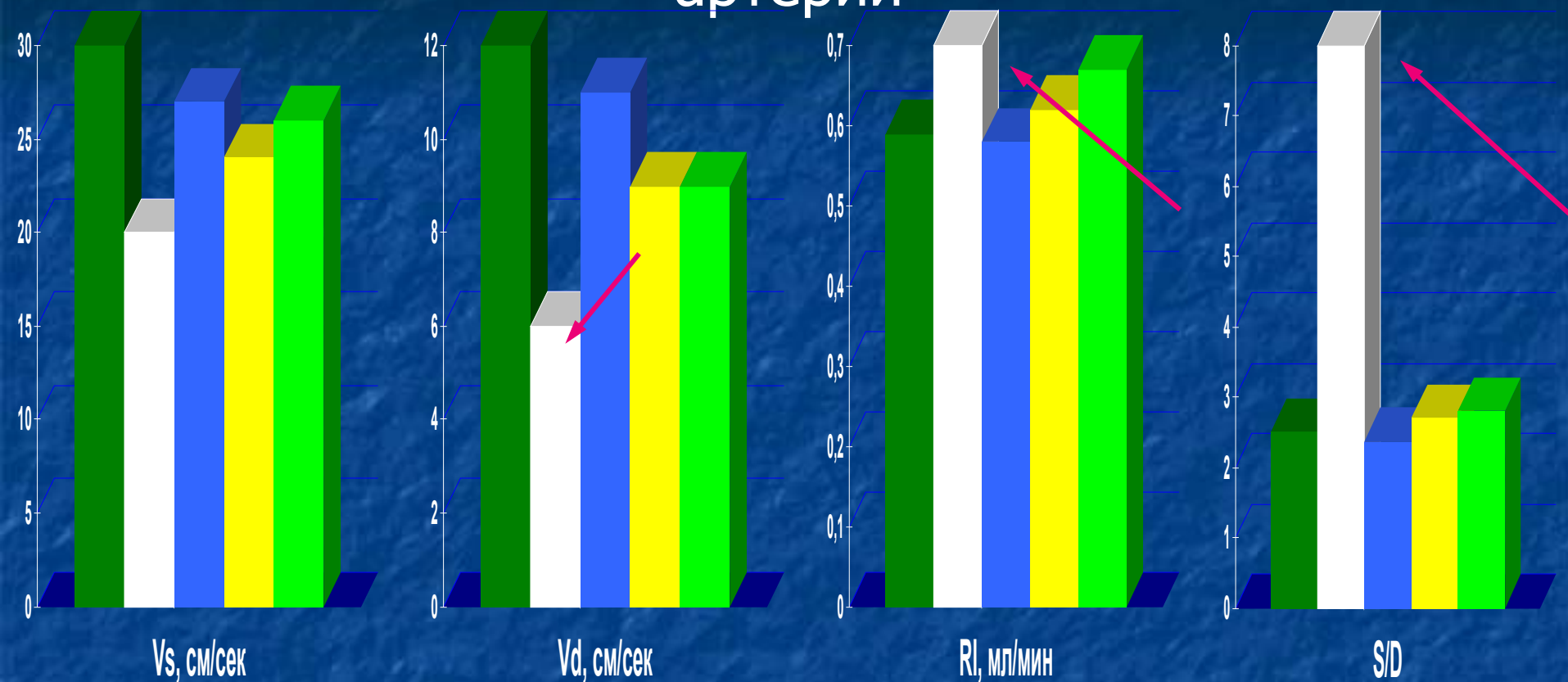
Субклиническая СН



Без поражения почек



Параметры внутрипочечной гемодинамики у больных ССД по данным УЗДГ мелких (дуговых) почечных артерий



■ - контроль;

■ - выраженная хроническая склеродермическая нефропатия;

■ - умеренная хроническая склеродермическая нефропатия;

■ - субклиническая хроническая склеродермическая нефропатия;

■ - без поражения почек;

V_s - систолическая линейная скорость; V_d - диастолическая линейная скорость;

W - объемная скорость кровотока; RI - индекс резистивности.

Модели прогрессирования хронической склеродермической нефропатии в зависимости от состояния почечного функционального резерва

При истощенном ПФР

$$Y = 59,44 + 0,79 \times t \quad (rd = 0,97, p < 0,05)$$

$$Y = 73,45 + 1,25 \cos(2\pi/T) - 6,84 \sin(2\pi/T) - 6,84 \sin(2\pi/T)$$

При сохранном ПФР

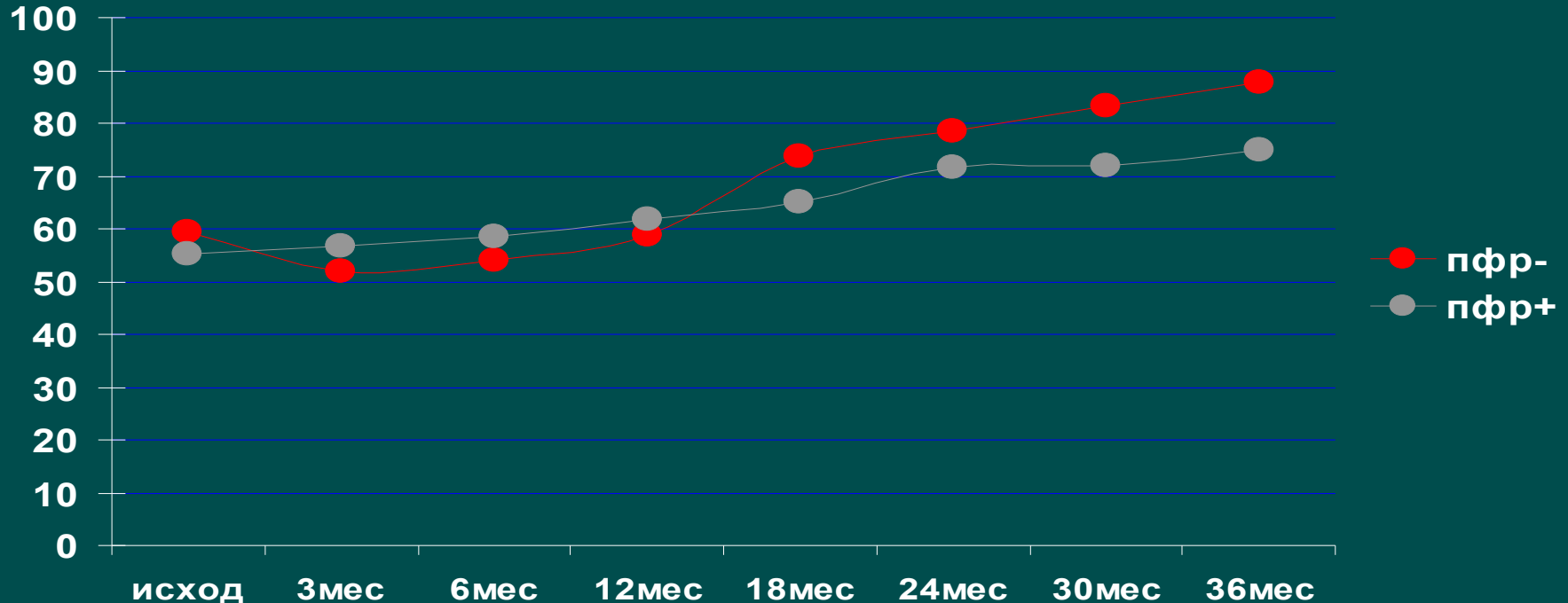
$$Y = 55,17 + 0,56 \times t \quad (rd = 0,94, p < 0,05)$$

$$Y = 66,1 + 2,39 \cos(2\pi/T) - 6,27 \sin(2\pi/T)$$

t - время прогноза;

T - период процесса - 36 месяцев;

Y - уровень креатинина



Нефрологические последствия для ССД

- протеинурия – самый сильный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти больных ССД;
- дефицит эндогенного эритропоэтина – усиление гипоксемии и гипоксии тканей;
- вторичный гиперпаратиреоз – усиление периферической васкулопатии, кальциноза тканей, некрозов кожи (язвы и рубчики);
- • острый и хронический ренокардиальный синдром – полиорганная недостаточность;

Нефрологические последствия для ССД

- ретенция натрия, гиперволемиа – прогрессирование ЛАГ и правожелудочковой недостаточности;
- ишемия почки – нефрогенная АГ;
- снижение СКФ – ограничения дозового режима лекарств, элиминирующихся через почки;
- почечная инфекция – отмена иммуносупрессивной терапии.

Заключение:

- множество разнообразных этиологических вариантов поражения почек у больного СРЗ и сегодня делает особенно актуальным древний постулат современной медицины: «*Нужно лечить не болезнь, а больного*», стремясь к улучшению его состояния в целом, сохранению функциональной активности и тем самым улучшению прогноза в долгосрочной перспективе!

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

