

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В НЕФРОЛОГИИ. ЛЕЧИТЬ И НЕ НАВРЕДИТЬ.

Домашенко О.М.
Санкт-Петербург
10.03.2023г.

Фармакотерапия.

- **ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ**- идеальный вид фармакотерапии. Этот вид ФТ направлен на устранение причины болезни. Примерами этиотропной ФТ могут быть лечение противомикробными средствами инфекционных больных (бензилпенициллин при стрептококковой пневмонии), применение антидотов при лечении больных с отравлениями токсическими веществами

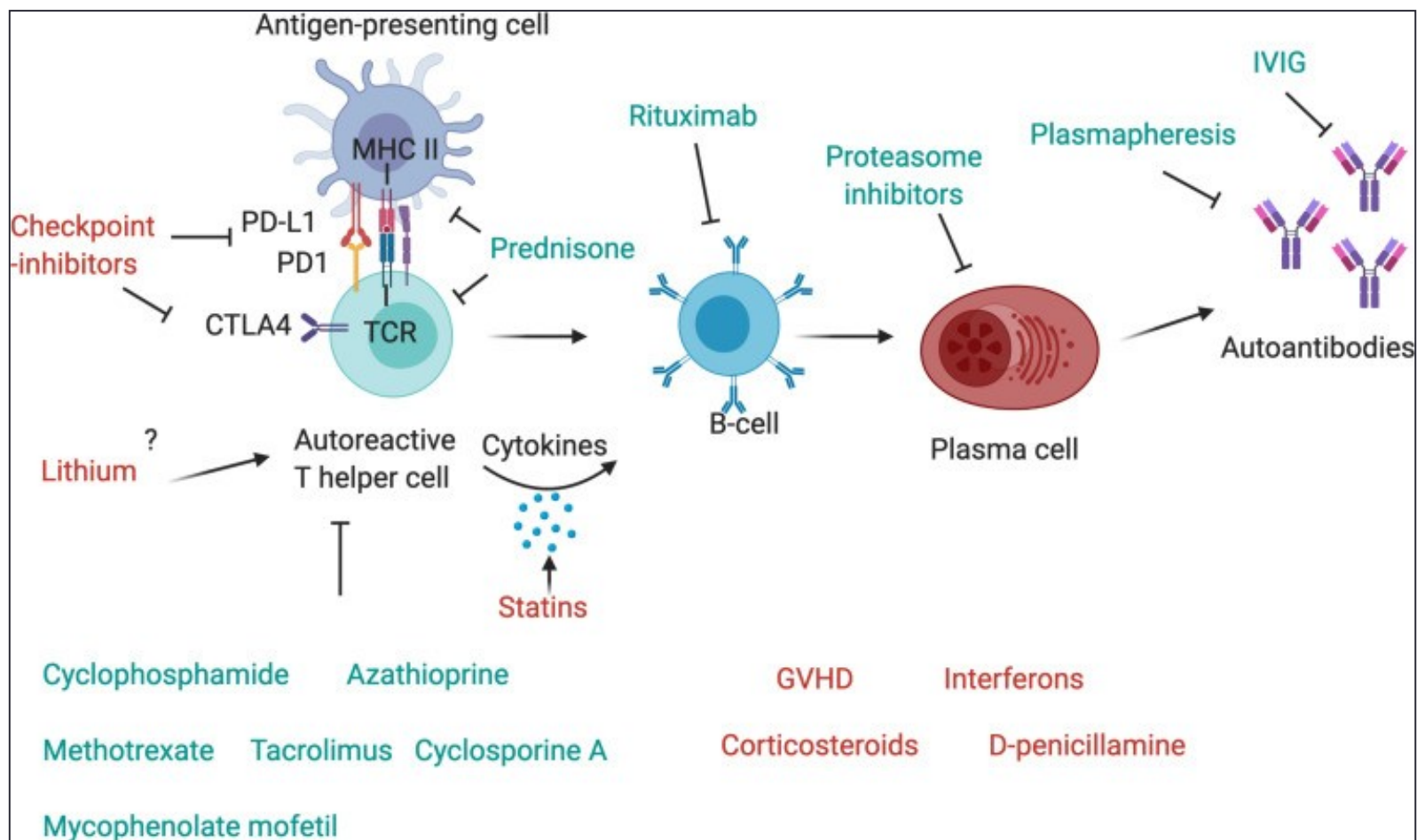
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ - направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.

- **СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** - направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим лекарственным средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Противокашлевые средства - также хороший пример симптоматических средств.
- **ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ** используется при дефиците естественных биогенных веществ. К средствам заместительной терапии относятся ферментные препараты (панкреатин, панзинорм и т. д.), гормональные лекарственные средства (инсулин при сахарном диабете, тиреоидин при микседеме), препараты витаминов (витамин Д, например, при рахите). Препараты заместительной терапии, не устраняя причины заболевания, могут обеспечивать нормальное существование организма в течение многих лет.
- **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ** проводится с целью предупреждения заболеваний. К профилактическим относятся некоторые противовирусные средства (например, при эпидемии гриппа - ремантадин), дезинфицирующие препараты и ряд других.. Хорошим примером проведения профилактической терапии является использование вакцин

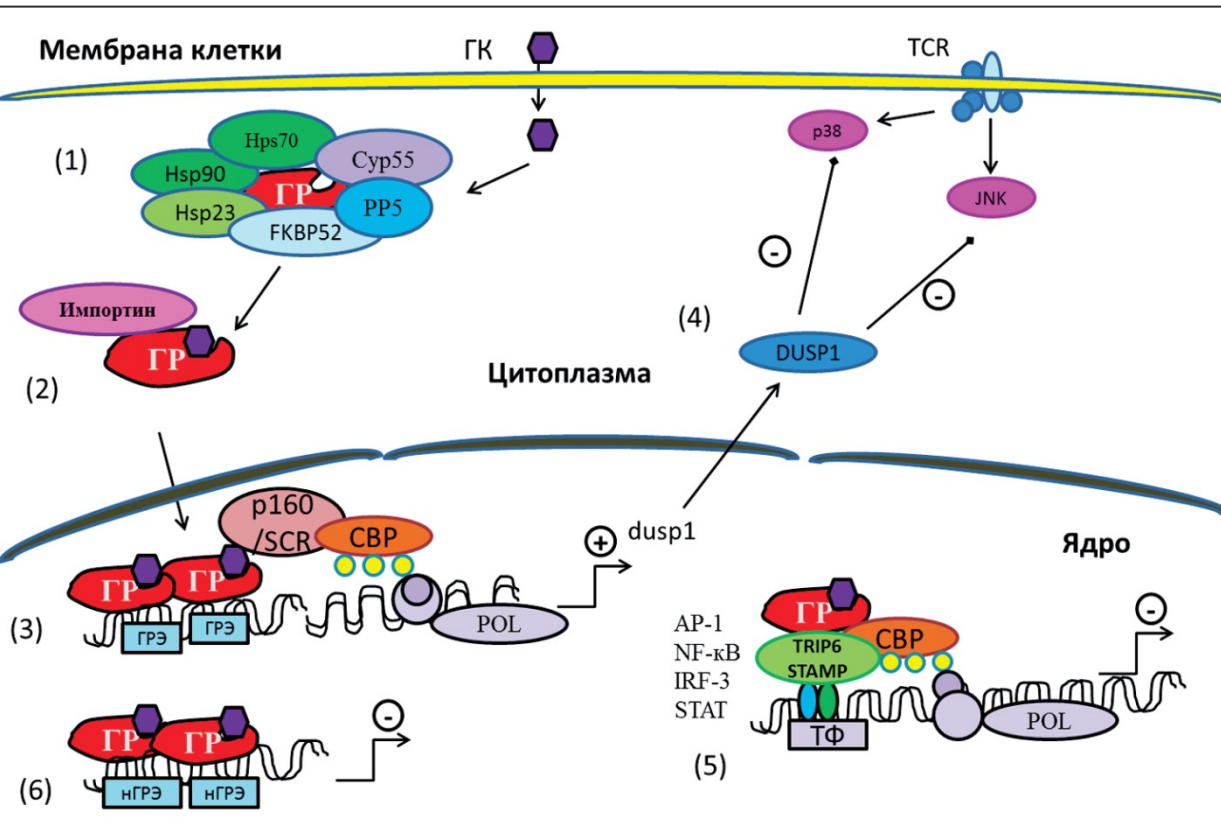
Варианты патогенетической терапии в нефрологии:

1. Иммуносупрессивная терапия (заболевания иммунной природы) и
 - Кортикостероиды
 - Антиметаболиты/антипролиферативные препараты (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, ММФ, микофеноловая к-та и тд)
 - Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, воклоспорин, такролимус)
 - Ингибиторы М-TOR (сиролимус, эверолимус)
 - Моноклональные антитела - анти-CD20 (ритуксимаб), анти-B-клеточные (белимумаб), анти-C5 комплимент – (экулизумаб)
2. Противоопухолевые препараты – терапия парапротеинемических нефропатий – ингибиторы протеасом (бортезомиб), алкилирующие (бендамустин) и пр.
3. Таргетная терапия генетически-опосредованных заболеваний
 - Препараты галактазидазы (реплагал, фабразим) – заместительная ферментативная терапия болезни Фабри
 - Селективный стабилизатор ТТ (тафамидис – терапия транстиретинового амилоидоза)
4. Препараты для удаления/препятствования амилоидных отложений – (дезамизумаб - моноклональное анти-SAP-антитело, миридесап – низкомолекулярный препарат)

Препараты, воздействующие на компоненты иммунной системы.



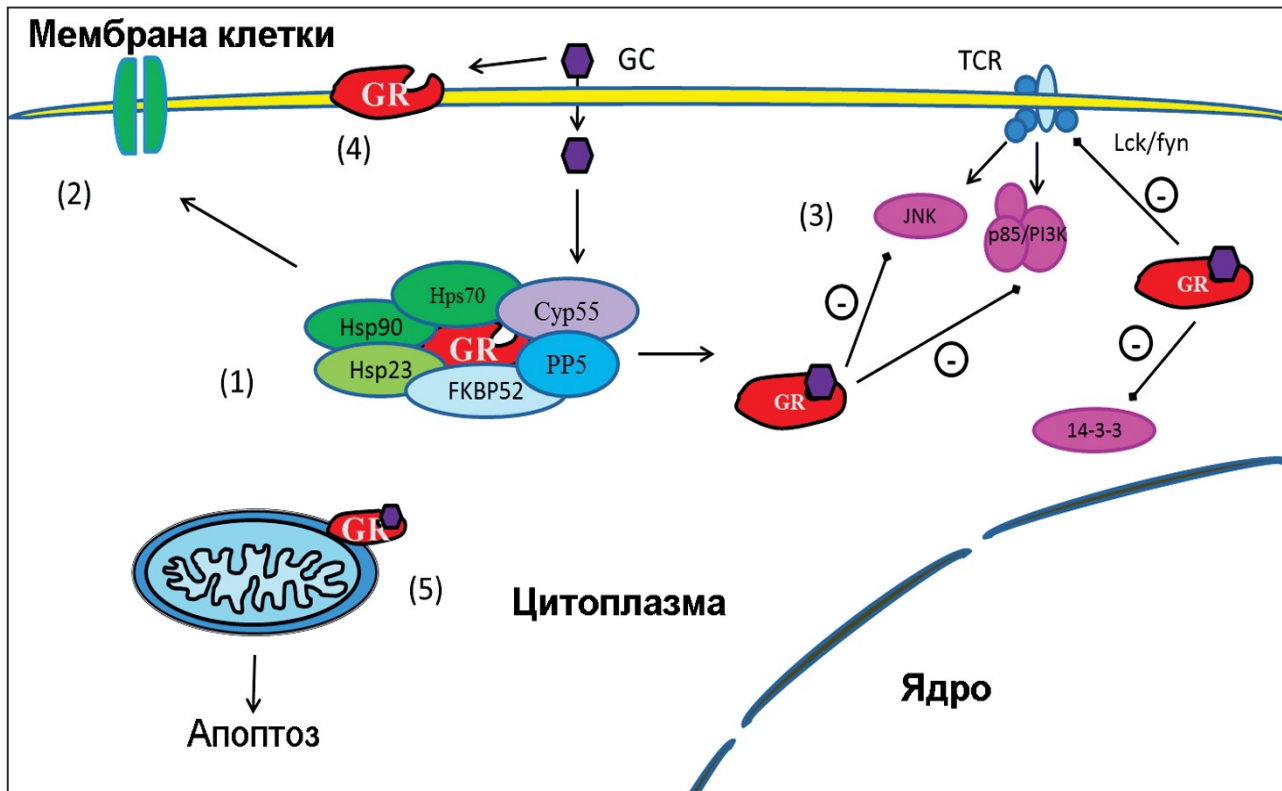
Глюкокортикоиды проявляют активность через геномные эффекты.



ГК проникают через клеточную мембрану, связываются с глюкокортикоидными рецепторами, находящимися в комплексе с белками теплового шока и иммуофилинами. Иммуофилин и белок теплового шока диссоциируют от рецептора после его активации ГК. Новообразованный комплекс ГК с рецептором претерпевает аллостерические изменения, что позволяет ему перемещаться в ядро. В ядре комплекс ГК-ГР связывается с ГК-реагирующими элементами. GRE подавляет транскрипцию NF-κB (ядерный фактор – киназа B) и AP-1 и др. Т.о. подавляется экспрессия провоспалительных цитокинов и вазодилататоров.

Hsp70, Hsp90, Hsp23 – белки теплового шока; Cyp55, PP5, FKBP52 – иммуофиллины; p160/SRC и CBP – ко-активаторы; TRIP6 и STAMP – ко-интегрины; нГРЭ – негативные глюкокортикоид-реагирующие элементы; TCR – Т-клеточный рецептор; POL – полимераза.

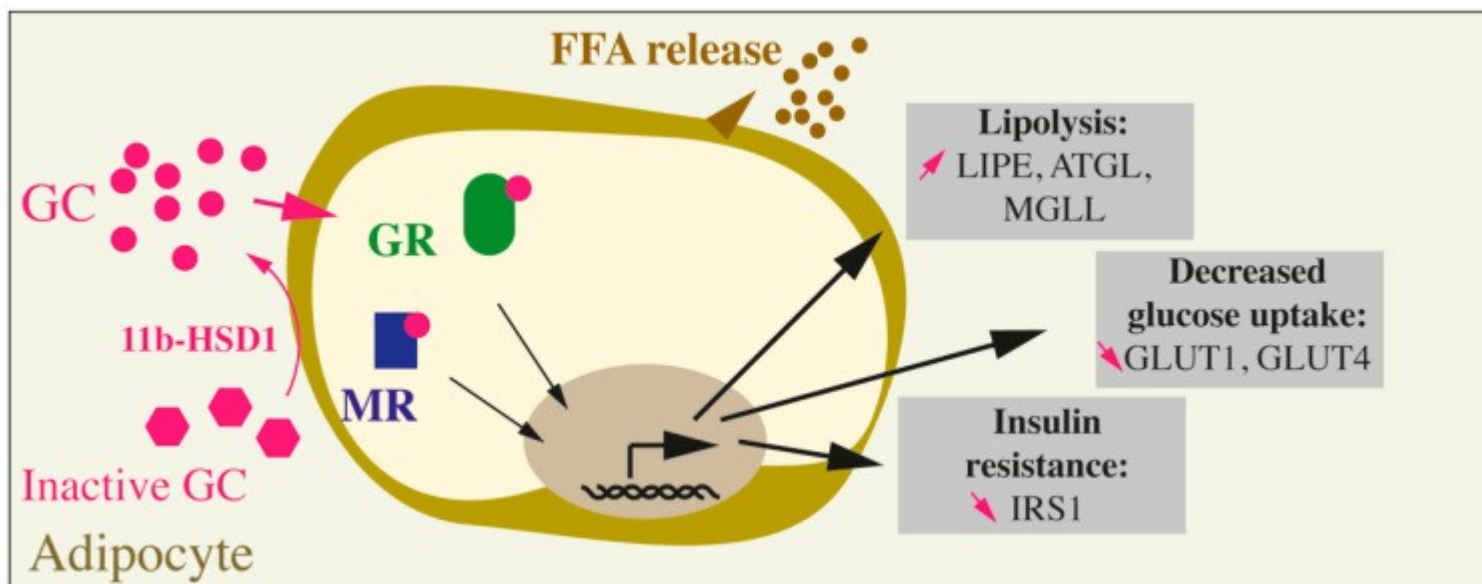
Негеномный механизм действия ГК.



- 1) мембранно-связанное (мГК);
- 2) цитозольное;
- 3) прямое физико-химическое взаимодействие ГК с клеточной мембраной;
- 4) митохондриальная передача ГК сигналов.

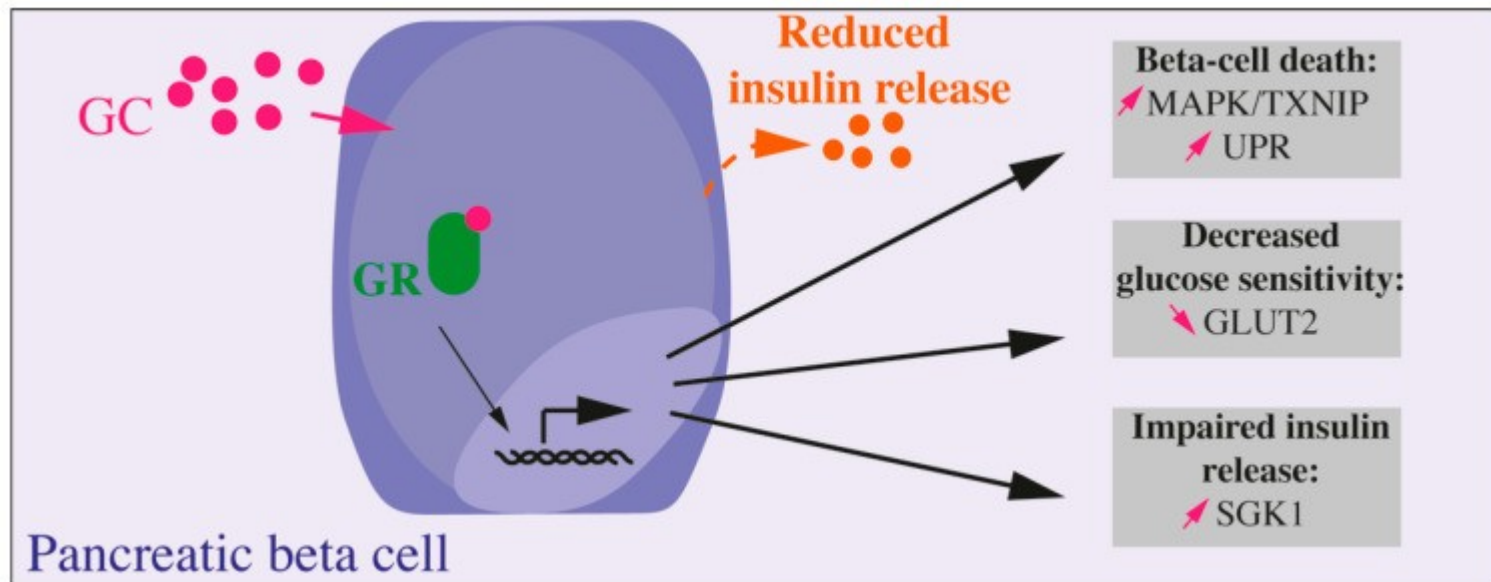
TCR – Т-клеточный рецептор; Lck – лимфоцитарная протеин-тирозинкиназа; Fyn – прото-онкоген.

Влияние ГК на адипоциты.



Влияние ГК на адипоциты. Неактивные ГК активируются под действием специфического фермента 11b-HSD1. Затем ГК могут связываться со своими рецепторами (рецептор ГК или GR) или с рецептором минералокортикоидов (MR). Общее действие ГК на зрелые адипоциты приводит к усилению липолиза (повышение LIPE, ATGL и MGLL), снижению поглощения глюкозы (снижение GLUT1 и GLUT4) и резистентности к инсулину (снижение IRS1).

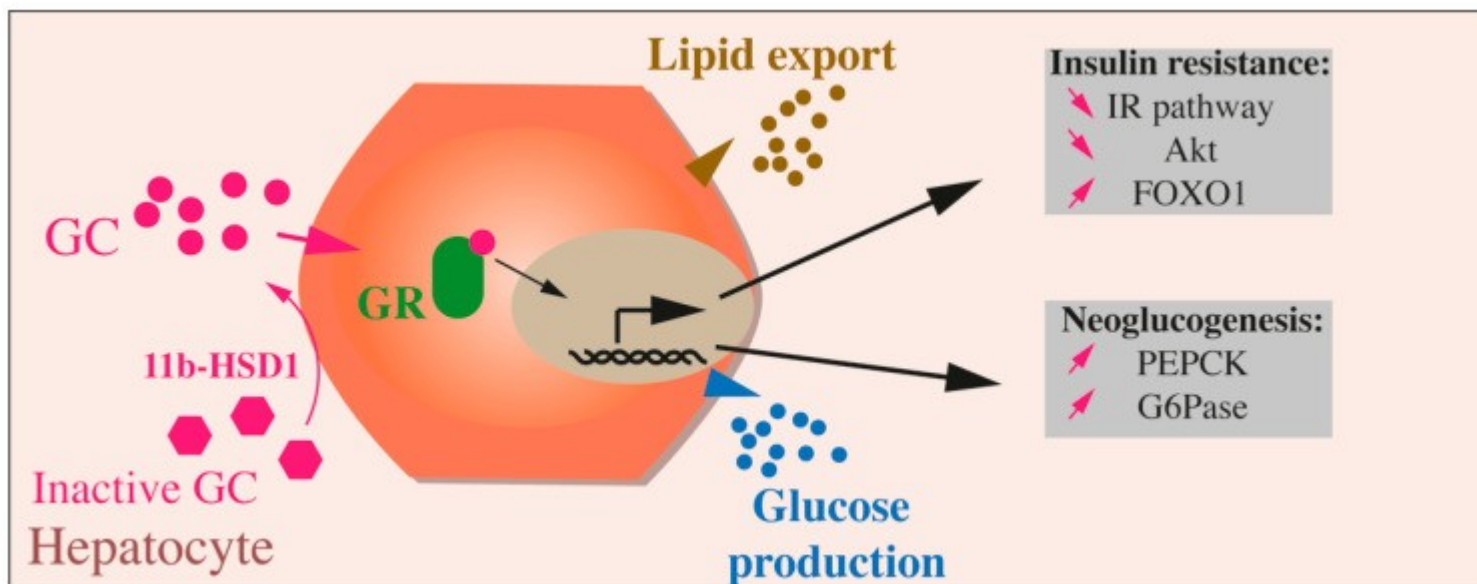
Прямое влияние ГК на бета-клетки поджелудочной железы.



Воздействие ГК непосредственно на бета-клетки приводит к изменению функции бета-клеток, снижению чувствительности к глюкозе и секреции инсулина и, наконец, к гибели бета-клеток.

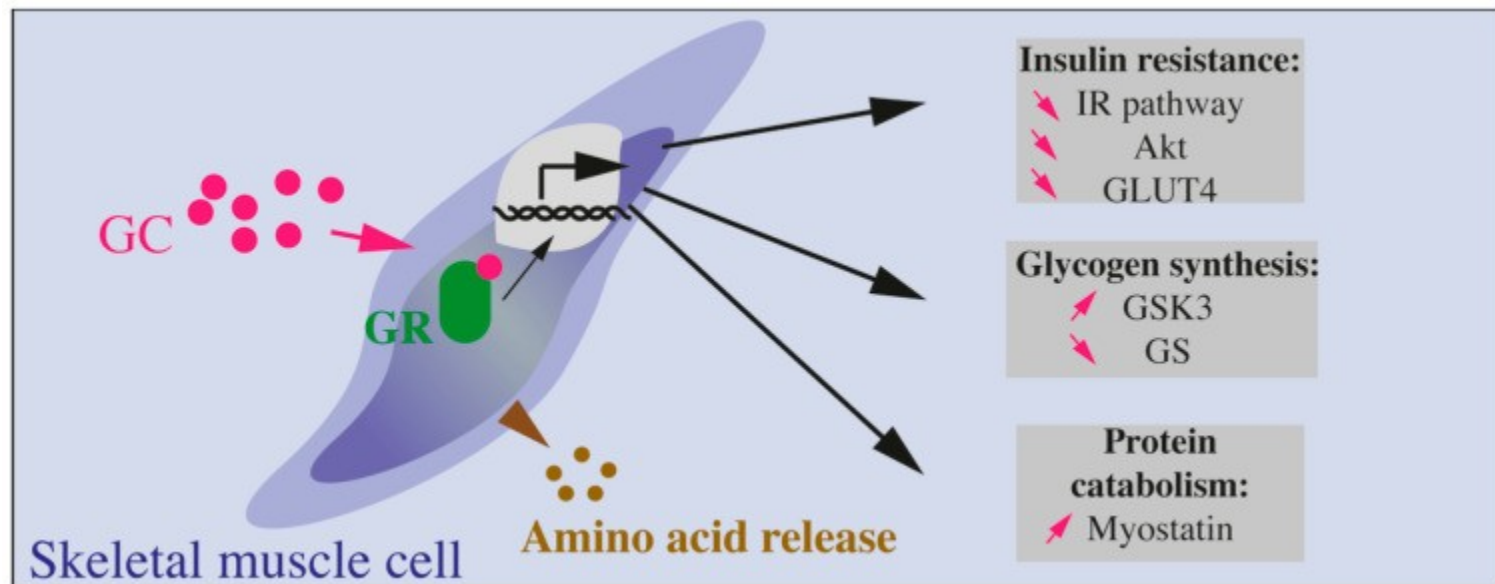
Влияние ГК на гепатоциты.

- Неактивные GC активируются под действием 11b-HSD1. Связывание GCs со своим рецептором (рецептор GC или GR) приводит в гепатоцитах к выработке глюкозы за счет усиления глюконеогенеза (усиление PEPCK и G6Pase), к экспорту липидов и резистентности к инсулину за счет снижения пути IR, активации Akt и увеличения FOXO1.

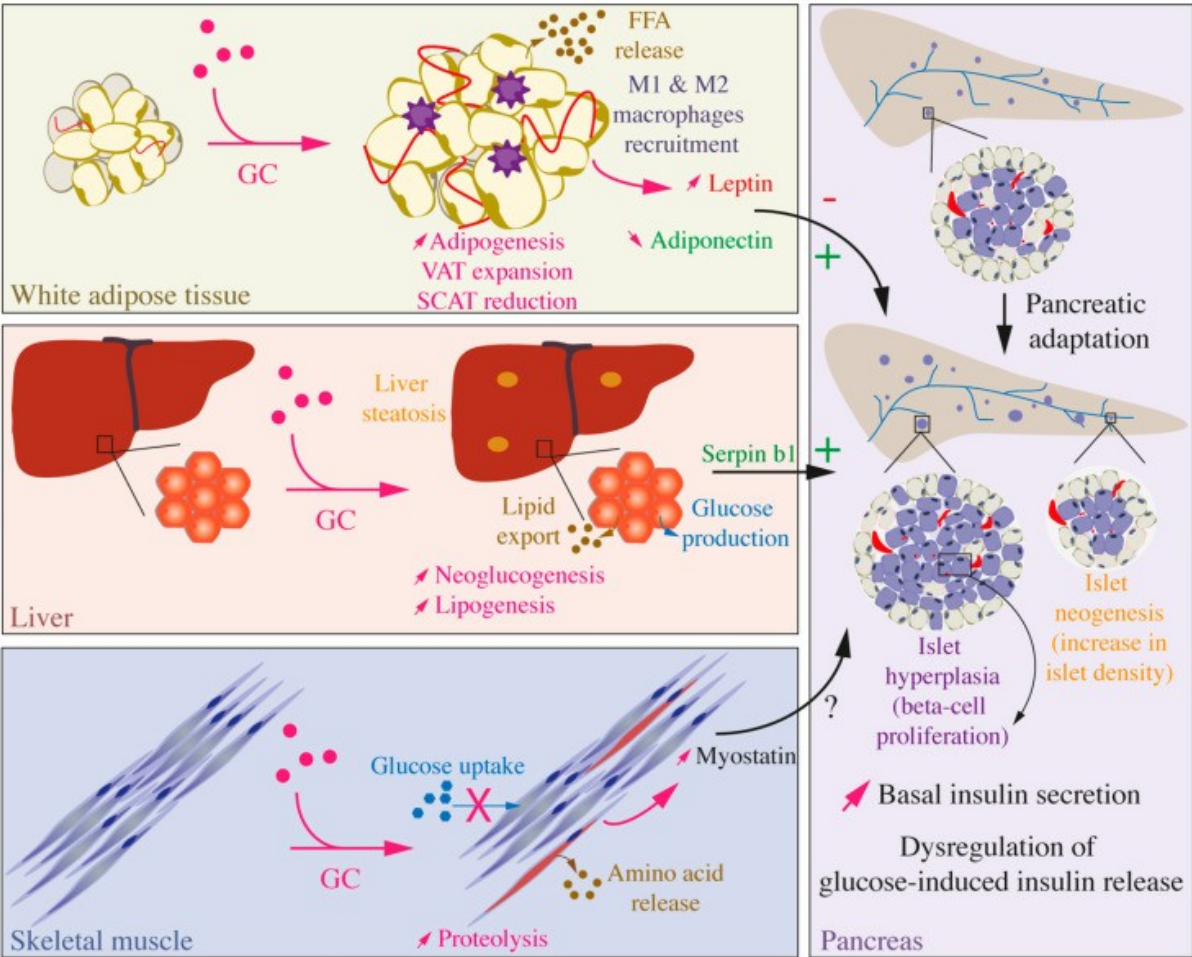


Влияние ГК на клетки скелетных мышц.

- ГК связываются со своим рецептором (рецептором ГК, или ГР) и приводят к **катаболизму белков** (включая повышенную выработку миостатина) и высвобождению аминокислот. **Синтез гликогена снижается** за счет увеличения GSK3 и снижения GC. Наконец, **резистентность к инсулину** за счет снижения Akt, GLUT4 и пути IR.



Влияние ГК на белую жировую ткань, печень и скелетные мышцы, ПЖ, развитие инсулинорезистентности.



Legend: Adipocyte, Macrophage, Hepatocyte, Myotube, Beta cell, Glucocorticoids. -/+ Putative negative or positive impacts on pancreatic endocrine function.

При лечении ГК жировая ткань, печень и скелетные мышцы развивают резистентность к инсулину, но также секретируют пептиды, адипокины и миокины, влияющие на все данные органы.

Хроническое воздействие ГК связано с адаптацией поджелудочной железы, характеризующейся увеличением базальной секреции инсулина, усиленной пролиферацией бета-клеток, приводящей к гиперплазии островков, и повышенной плотностью островков.

Побочные эффекты ГК

- **Ожирение**
- **Инсулинорезистентность и сахарный диабет**
- **Гиперлипидемия**
- **Гиперкоагуляция** и склонность к тромбозу (через эндотелиальную дисфункцию, повышение фактора свертывания крови, и фактора фон Виллебранда).
- **Артериальная гипертензия** до 20% пациентов с нормальным артериальным давлением, получавших высокие дозы ГКС и до 37% старше 65 лет, получающих преднизолон более 20 мг/сут. (Активация минералокортикоидных рецепторов почек, задержка натрия и воды, а так же подавление выработки вазодилататоров в эндотелии).
- **Сердечно-сосудистые заболевания** (атерогенез, ремоделирование сосудов после ишемии и тд). ***Пульс-терапия может способствовать ФП или ОКС, требуется обсуждение назначения НМГ в дни пульсов у группы риска.***

Побочные эффекты ГКС

- **Инфекции.** Выше доза – больше риск. При высокодозных профилактика пневмоцистной пневмонии обязательна (триметаприм сульфаметоксазол)
- **Кожные** – акне, эритродермия, розацеа, пурпура Бейтмана, стрии, гирсутизм, атрофия истончение кожи.
- **Язва желудка и ЖКК.** Есть данные исследований, где риск ЯБЖ статистически не отличался в группе лечения стероидами и без такового. Необходимо назначение при имеющейся ЯБЖ или высокодозной терапии.
- **Неврологические /психиатрические эффекты** – от бессонницы до стероид-ассоциированного психоза, отек зрительного нерва, псевдоопухоль ГМ.
- **Остеопороз.** При терапии более 3х месяцев – показан витамин Д. Сывороточный уровень - не менее 20 нг/мл, и выше.
- **Мышечная система** – от гипотрофии мышц до спонтанных разрывов сухожилий.
- **Офтальмологические** – двухсторонняя стероидная катаракта.

Частые ошибки при терапии ГКС

- Использование стандартных доз ГКС у пациентов с хронической или недавней инфекцией в анамнезе, у пожилых людей и у пациентов в критическом состоянии.
- Использование стероидов длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) и фракционированное дозирование (два-четыре раза в день). Такой подход увеличивает риск метаболических нарушений и инфекций.
- Ошибочное определение пациента как стероидорезистентного. В ряде случаев доза или продолжительность лечения глюкокортикоидами могут быть недостаточными. !У больных с анасаркой отек слизистой ЖКТ снижает биодоступность ГКС. У пациентов с ожирением фармакокинетика глюкокортикоидов может быть изменена. Истинная устойчивость к стероидам может быть вызвана гиперацетилизацией белка теплового шока, полиморфизмом гена множественной лекарственной устойчивости, низкой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов.

Частые ошибки при терапии ГКС

- Недооценка побочных эффектов. Несвоевременное лечение нежелательных явлений может увеличить риск необратимых осложнений.
- Длительное использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) для защиты от маловероятной пептической язвы*. ИПП могут ухудшать функцию почек и способствовать остеопорозу.

*Conn HO, Poynard T (1994) J Intern Med 236:619–632

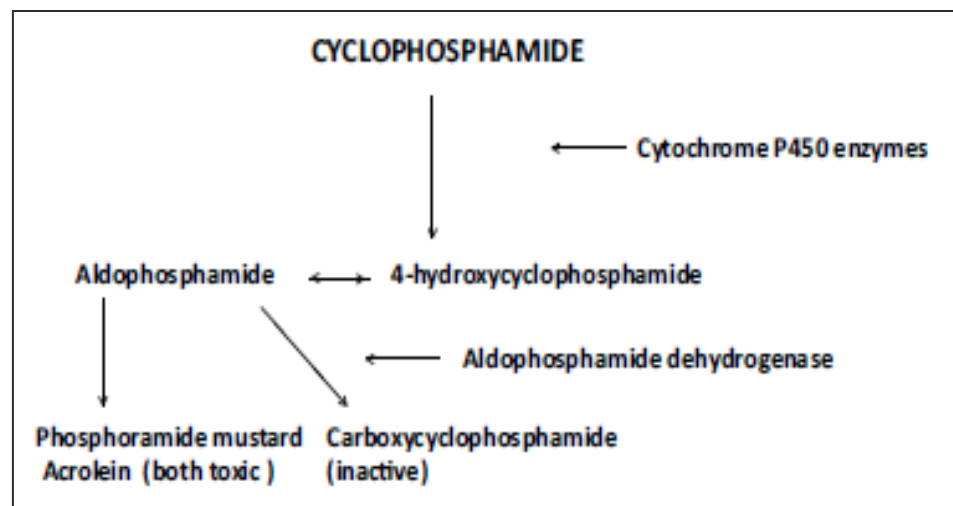
Kuo-Wei Hsiang, Yee-Yung Ng, et Al. Br J Clin Pharmacol. 2010 Nov; 70(5): 756–761.

Minoru Tomizawa, Fuminobu Shinozaki et Al. J ExpTherapeutic Medicine May-2017 Volume 13 Issue 5

- Неинформирование пациента о необходимости изменения образа жизни. Курение, переедание, отсутствие физической активности могут увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, патологического ожирения, диабета, миопатии и остеопении.
- Быстрое прекращение приема глюкокортикоидов через ≥ 4 недель приема. Может спровоцировать криз гипофункции надпочечников с анорексией, тошнотой, рвотой, болью в животе, слабостью, утомляемостью, вялостью, лихорадкой, вплоть до шока, спутанности сознания или комы в более тяжелых случаях.

Алкилирующие агенты

- Алкилирующие агенты - лекарственные препараты, чей механизм действия основан на присоединении алкильной группы к ДНК и, как следствие, нарушении структуры ДНК и антимитотической активности.
- Иммунодепрессивная активность осуществляется посредством антипролиферативного действия на В-лимфоциты, включая плазмоциты.
- Наиболее используемый в нефрологии препарат - циклофосфамид .



Циклофосфамид - пролекарство, в печени превращается ферментами цитохрома Р-450 в активный метаболит 4-гидроксициклофосфамид.

Факторы влияющие на активность CYP 450:

Фторхинолоны, Са- блокаторы (недигилропиридиновые) Противозепилептические препараты
Макролиды Противогрибковые Оксациллин Грейпфрут Рифампицин Циметидин Пожилой
или детский возраст Ожирение Заболевания печени Курение Диарея

Побочные эффекты ЦФ

- **Угнетение кроветворения.** Риск тяжелой лейкопении или панцитопении повышается при внутривенном введении высоких доз циклофосфамида. Максимальное снижение для лейкоцитов обычно достигается через 8-14 дней, с восстановлением после 18–25 дней.

Leuc $\leq 5 \cdot 10^9$ – снижение дозы 50%

Leuc $\leq 3 \cdot 10^9$ – отмена до восстановления

Leuc $\leq 2 \cdot 10^9$ - колонийстимулирующий фактор

- **Инфекции.** Нейтропения повышает риск тяжелых инфекций.
- **Геморрагический цистит**, фиброз слизистой мочевого пузыря, рак мочевого пузыря. 2-меркаптоэтансульфонат натрия (MESNA) – связывает акролеина (при высоких в/в дозах, не при пероральном приеме). **Макрогематурия** – всегда цистоскопия.
- Кардиотоксичность – при нефрологических схемах крайне редко.
- Легочная токсичность – фульминантный интерстициальный пневмонит (4-6 нед от старта терапии) - редко, фиброз легких (чаще при гематологических и онкосхемах).

Побочные эффекты ЦФ

- **Гипонатриемия** – реализуется через синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона с задержкой воды и гипонатриемией. Так же ЦФ может активировать Res вазопрессина-2 и индуцировать повышенную регуляцию аквапорина-2 в отсутствие стимуляции вазопрессином (лекарственно-индуцированный нефрогенный синдром неадекватного антидиуреза). Чаще возникает при дозе более 50 мг/кг. Требуется ограничения воды.
- **Гонадотоксичность** (азооспермия у мужчин, атрофия яичников у женщин). Относительно безопасная кумулятивная доза до 6 г.
- **Дерматологические п/э** – аллопеция (преходящая), патология ногтей, изъязвление слизистых, пигментация кожи.
- **Желудочно-кишечные эффекты** – тошнота, повышение трансаминаз.
- **Онкогенез** (лейкозы, кожа, мочевого пузыря и тд).

Как избежать ошибок.

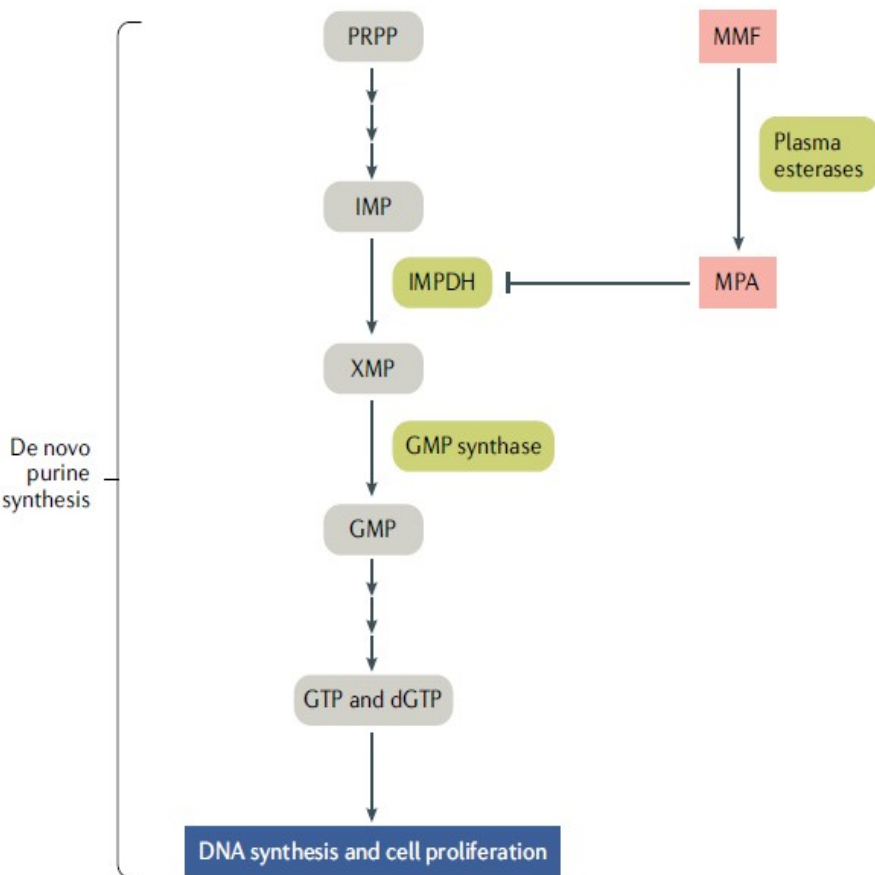
- Начальная пероральная доза ЦФ не должна превышать 2,5 мг/кг/день. Далее доза должна корректироваться на основании повторных анализов крови.
- Начальная доза должна быть снижена у пациентов пожилого возраста, у лиц с рСКФ < 40 мл/мин/1,73 м².
- Следует избегать агранулоцитоза!!! (Повышенный риск в/в введения высоких доз ЦФ). Дозу следует уменьшить в случае неожиданной лейкопении (возможен генетический дефицит альдофосфамидадегидрогеназа).
- **В случае тяжелой гипоальбуминемии начальные дозы должны быть ниже, поскольку увеличивается доступность альдофосфамида (предшественника токсичных фосфорамидов и акролеина).**

Как избежать ошибок.

- **Длительное использование (> 6 месяцев) может увеличить риск гонадной токсичности и рака. При длительной ИС замена азатиоприном или микофенолатом.**
- **Алкилирующие агенты не следует использовать у пациентов с ЗНО в анамнезе, циститом или гематологическим заболеванием.**
- **Контроль ОАМ! Гематурию не следует недооценивать.**
- **В случае длительного применения циклофосфамида использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин фертильного возраста и антиоксидантной терапии у мужчин (витамин Е и мелатонин) – меры по сохранению фертильности.**
- **Обсудить возможность назначения MESNA с целью предотвращения развития цистита при длительной терапии в/в высокими дозами.**
- **Тест на беременность у женщин детородного возраста ДО СТАРТА терапии. Адекватная контрацепция. Кормление грудью должно быть запрещено.**

Ингибиторы синтеза пуринов

Микофеноловая к-та.



Микофенолата мофетил (ММФ) и микофенолат натрия метаболизируется в микофеноловую кислоту (МФК) которая ингибирует синтез гуаниновых нуклеотидов через путь синтеза пуринов de novo.

Этот путь начинается с превращения 5-рибозофосфата в 5-фосфорибозил-1-пирофосфат (PRPP). PRPP впоследствии превращается в инозинмонофосфат (IMP), который дегидрируется в ксантинмонофосфат (XMP) с помощью инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), а затем дегидрируется в гуанозинмонофосфат (GMP) с помощью GMP-синтазы. GMP превращается в гуанозинтрифосфат (GTP) и дезоксигуанозинтрифосфат (dGTP), которые необходимы для синтеза ДНК. MPA является сильным ингибитором IMPDH, а ингибирование IMPDH приводит к низкой доступности нуклеотидов (GMP, GTP и dGTP) и, следовательно, предотвращает репликацию ДНК и последующую пролиферацию клеток.

Ингибиторы синтеза пуринов Азатиоприн.



Азатиоприн неферментативно расщепляется на 6-меркаптопурин и на производные имидазола (такие как меркаптоимидазол) с помощью сульфгидрилсодержащих соединений; считается, что эти производные имидазола обладают слабым иммуномодулирующим действием. 6- меркаптопурин далее метаболизируется ксантиноксидазой и тиопурин-S-метилтрансферазой (TPMT) в 6-тиоуровую кислоту и 6-метилмеркаптопурин (6-MMP), которые нетоксичны. Поэтапно 6-меркаптопурин также может метаболизироваться до токсичных нуклеотидов 6-тиогуанозина, которые ингибируют эффективный синтез ДНК и пролиферацию клеток. Во-первых, 6- меркаптопурин превращается в 6-тиоинозинмонофосфат с помощью гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT); 6-тиоинозинмонофосфат метаболизируется до 6-тиоксантозинмонофосфата с помощью инозин-5'монофосфат-дегидрогеназы.(IMPDH), который впоследствии превращается в 6- тиогуанозинмонофосфат под действием гуанозинмонофосфата (GMP)-синтазы. Ингибирование клеточной пролиферации является основным иммунодепрессивным действием азатиоприна на лимфоциты.

Побочные эффекты.

Азатиоприн

Микофенолаты

Токсическое влияние на костный мозг

- Лейкопения может впервые возникнуть даже при длительном применении.
- 10% европейцев имеет дефект тиопуринметилтрансферазы (медленные метилаторы), у них даже стандартная доза может вызвать лейкопению, а 40% европейцев - повышенную активность тиопуринметилтрансферазы (быстрые метилаторы) и требуют более высоких доз азатиоприна.
- Лейкоциты следует проверять через 1 неделю после начала, каждые 15 дней в течение первых 2 месяцев, затем каждый месяц.
- Крайне редко – парциальная красноклеточная аплазия.
- Снижение дозы на фоне назначения ингибиторов ксантилоксигеназы (аллопуринол, фебуксостат) и КАК выполняется еженедельно 4 недели.

- Токсичность на КМ встречается крайне редко и дозозависима.
- При сочетании микофенолата с валганцикловиром может возникнуть тяжелая внезапная лейкопения!*

Побочные эффекты

Азатиоприн

Желудочно-кишечные расстройства

- 10% - дискомфорт в желудке*
- Гепатотоксичность от повышения АСТ, АЛТ до SOS-синдрома (синдром синусоидальной обструкции или веноокклюзионная болезнь печени).
- Панкреатин – 1/659 пациентов в год.***

Микофенолаты

- Тошнота, рвота, и диарея относительно часты у пациентов, получавших ММФ. Эти побочные эффекты часто обратимы. Однако, у ряда пациентов может потребоваться изменение дозы или даже отмена препарата. Желудочно-кишечные расстройства часто возникают при ММФ и могут привести к отмене препарата у 21% реципиентов почечного трансплантата**.
- **Симптомы связаны с пиковой концентрацией в крови, рекомендуется разделить суточную дозу ММФ в два, а то и в три введения.** Микофенолат натрия имеет более позднюю и более низкую пиковую концентрацию в крови, что снижает частоту ЖК проявлений по сравнению с ММФ**

Прочие побочные эффекты

- Легочные расстройства: сухой кашель в течение первых 3-х месяцев, обратим при отмене.
- Исключительно редко - острый воспалительный синдром, провоспалительная реакция полиморфноядерных клеток, характеризующаяся лихорадкой, артралгиями, олигоартритом и повышением уровня СРБ, синдром полностью обратим при отмене препарата.****

*Hardinger KL et Al. (2004) Transpl Int 17(10):609–616

**Musumba CO (2013) Aliment Pharmacol Ther 38:1025–37

***Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, et Al. (2003) Am J Gastroentero 98:1305–1308

****Maes B, Oellerich M, Ceuppens JL, et Al. (2002) Nephrol Dial Transpl 17:923–926

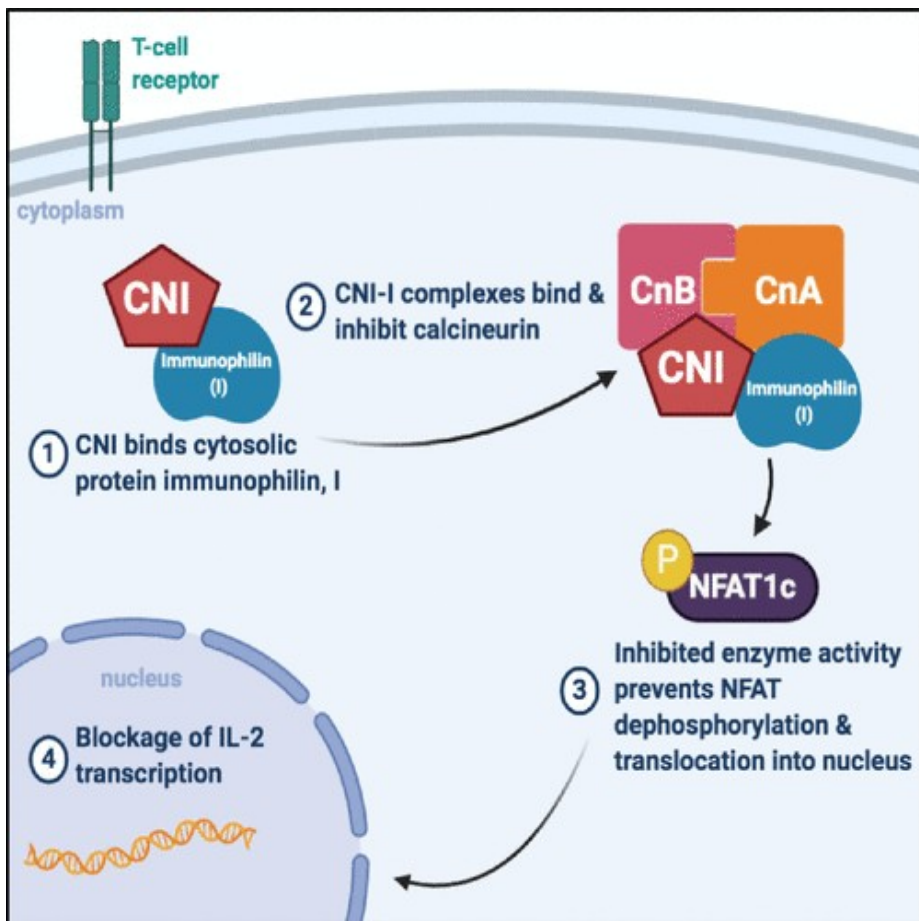
Как избежать ошибок

- Лейкопения недопустима, избегайте Leuc $<5 \cdot 10^9$
- Ранняя проверка анализа крови (через 7–10 дней после первого введения) может выявить лейкопению и выявить таким образом низких метилаторов.
Лейкоциты следует проверять через 1 неделю после начала, каждые 15 дней в течение первых 2 месяцев, затем каждый месяц.
- Воздержаться от назначения аллопуринола или фебуксостата пациентам, принимающим азатиоприн (ингибируют ксантиноксидазу и повышают уровень метаболитов меркаптопурина в плазме и риск агранулоцитоза).

Как избежать ошибок

- **Не назначать микофенолат во время еды или после приема ингибиторов протонной помпы.** В этих условиях наблюдается снижение всасывания препарата. Рекомендуется принимать микофенолат примерно через 3 часа после еды.
- **Воздержаться от назначения микофенолатов пациентам с высоким риском ЦМВ (ЦМВ в анамнезе).** Следует по возможности избегать применения препарата у этих пациентов, особенно в сочетании с ингибиторами кальциневрина.
- **Не назначать микофенолат беременным женщинам и при запланированной беременности (высокий риск невынашивания беременности и врожденных пороков развития).** **Азатиоприн можно использовать во время беременности.** Нет информации об использовании микофенолата во время грудного вскармливания.

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) Циклоспорин-А и Такролимус



Ингибиторы кальциневрина (ИКН) снижают иммунный ответ, инактивируя кальцинейринфосфатазу. CNI связываются с цитозольными белками, иммунофилинами (I) (этап 1), позволяя комплексу CNI-I связываться с активным центром кальциневрина, тем самым ингибируя активность фосфатазы (этап 2). При ингибировании факторы транскрипции, такие как ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT), не могут активироваться путем дефосфорилирования (стадия 3). Это предотвращает транслокацию NFAT в ядро для увеличения транскрипции IL-2 (шаг 4), необходимый для активации Т-клеток. Таким образом **механизм действия – препятствие активации Т-клеток.**

Побочные эффекты

- **Острая нефротоксичность** обусловлена **повышением резистивности почечных сосудов**. Фактически – динамически опосредованная почечная дисфункция вызывается выработкой вазоактивных веществ: **ангиотензина II, эндотелина, тромбоксана A₂**. Тот же механизм лежит в основе развития артериальной гипертензии, как ПЭ терапии СNI. Если креатинин увеличивается на 30-50% по сравнению с исходным уровнем, дозы СNI следует уменьшить на ¼; если более 50% - дозу следует уменьшить вдвое, а если более 70%, СNI следует временно прервать. После возврата Cr к исходному уровню, доза редуцируется.
- **Хроническая нефротоксичность** связана с очаговым интерстициальным фиброзом, тубулярной атрофией и очаговым, сегментарным и глобальным гломерулярным склерозом, может привести к терминальной стадии почечной недостаточности.
- **Артериальная гипертензия** – увеличение резистивности сосудов + задержка натрия и воды через прямую активацию СNI тиазид-чувствительного котранспортера Na-Cl в дистальных извитых канальцах. С теми же механизмами связано развитие дисэлектролитемии при приеме СNI.

Побочные эффекты

- **Дерматологические осложнения более характерны для циклоспорина А**, так как он частично может выводиться через сальные железы. Гипертрихоз связан с повышенной активностью альфа-редуктазы, превращающей андрогены в дигидротестостерон в периферических тканях. Гипертрихоз не наблюдается при ТАС, для которого регистрируются случаи аллопеции.
- **Сахарный диабет.** СNI может вызвать СД по ряду механизмов, включая как снижение секреции инсулина* так и повышение резистентности к нему**. ТАС более диабетогенен, чем ЦсА так как потенцирует глюколипотоксичность в β -клетках. Мужской пол, избыточный вес и семейный анамнез СД – предрасполагающие факторы.
- **Гиперплазия десен.** У трети пациентов, получавших ЦсА (не характерно для ТАС). Возникает через несколько месяцев лечения одновременный прием блокаторов кальциевых каналов – фактор риска. Лечение - азитромицин в дозе 500 мг/день в течение 3 дней подряд***.
- Редко – желудочнокишечные ПЭ, такие как дискомфорт и диарея (усиливаются при ММФ и МФК).

*Øzbay LA, Smidt K, et Al. (2011) Br J Pharmacol 162: 136–146

**Chakkerla HA, Kudva Y, Kaplan B (2017) Clin Pharmacol Ther 101:114–120

*** Hirsch R, Deng H, Laohachai MN (2012) J Periodontal Res 47(2):137–148

Побочные эффекты

- **Неврологическая симптоматика.** Чаще при применении ТАС, более выражены у детей. От парастезий и полинейропатии, до нарушения слуха, зрения и судорожных приступов.
- **Гиперлипидемия** – характерна для CsA. Показаны статины в низких дозах (до 20 мг) или перевод на ТАС.
- **Гиперурикемия**, вероятный механизм – нарушение канальцевого транспорта. Показан прием аллопуринола или фебуксостата.
- Са кожи описаны при приеме СNI у жителей регионов с высокой инсоляцией.

Возможно применение при беременности и ГВ.

Как избежать ошибок

- Не стоит назначать СНИ больным с тяжелой артериальной гипертензией, инсулинозависимым диабетом, рСКФ ≤ 40 мл/мин или выраженными тубуло-интерстициальными поражениями при биопсии почки.
- Не назначать СНИ больным с тромботической микроангиопатией.
- Не назначать препараты, которые могут воздействовать на ферменты цитохрома Р450 и изменять фармакокинетику СНИ.
- Рекомендовать воздержаться от употребления грейпфрута, повышающего уровень СНИ в крови.
- У пациентов, у которых развивается злокачественное новообразование или палеомавирусная нефропатия, ингибиторы кальциневрина следует отменить и заменить ингибиторами mTOR, которые могут проявлять некоторую антионкогенную и противовирусную активность.



**Клинические случаи
или
работа над ошибками.**

Пациентка А. 24 лет.

- 2012 г - В возрасте 14 лет эпизод болей в пояснице после переохлаждения. В анализах мочи незначительная протеинурия (со слов).
- В 2014г - 16 лет – обследована, **суточная протеинурия до 1,4 г.** Выполнена **нефробиопсия, по результатам которой «Признаки мезангиальной пролиферации».** Начата терапия **глюкокортикоидами.**
- 2015г. 17 лет. Протеинурия до 3,5 г/сут., отеки голеней, к **терапии ГКС добавлен ЦФ;** протеинурия с некоторым снижением до 1,5г/сут.
- 2016 г. (18 лет) СОЭ 54, Нв 113, протеинурия - 1,6-6,0г/сут, микрогематурия.
- В 2017 (19 лет) АГ 150/90, ОБ 64, альб 36, Pr 1,2, СПБ 1,0-1,3; Повторная нефробиопсия: **«Мембранозные изменения клубочков»** пульс-терапия ГКС с продолжением перорального приема.

Пациентка А. 24 лет.

- 2018г (20 лет) 1-я беременность; самопроизвольный выкидыш на раннем сроке.
- 2018г. ОБ 62, СПБ 1,3; продолжена терапия ГКС.
- 2018 (20 л) 2-я беременность; суточная протеинурия до 3,0г; на сроке 9 недель угроза – искусственное прерывание беременности.
- Самостоятельная полная отмена ГКС с 2020 г.
- 2021 г (23г) 3-я беременность. Гестационный СД, избыточная масса тела (ИМТ-32). Суточная протеинурия от 2,0 до 3,2 г. Родоразрешение на сроке 38 недель - КС. Живой, доношенный ребенок.
- 2022 г – нефробиопсия. Hb 100г/л, Leu $9,2 \cdot 10^9$, Thr 210, СОЭ 52, ОБ 49г/л, альбумин 28г/л, глюкоза 4,7ммоль/л, ХС 9,2ммоль/л, Cr 82 мкмоль/л, Суточная протеинурия 2,9 г, эр 20-30 в п/зр, лейкоц 20в п/зр.

Пациентка А. 24 лет.

2022 г – нефробиопсия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ :

Гистологическая картина *не-иммунокомплексного* поражения ткани почки: **полный (3/14) и вторичный сегментарный (2/14) гломерулосклероз; острое повреждение эпителия канальцев; скопления интерстициальных липидофагов; БЕЗ тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза.**

КОММЕНТАРИЙ:

- *NB! Необходимо, в первую очередь, исключить генетически-детерминированную патологию коллагена IV типа, учитывая анамнез, гистологические особенности и отсутствие нефротического синдрома в дебюте.*

- **Показано генетическое исследование на патологию коллагена IV типа (гены COL4A3, COL4A4, COL4A5).**

- В случае повторной биопсии в динамике по показаниям необходим забор материала для всех трех методов исследования (СМ, ИФ, ЭМ) с целью ультраструктурной оценки ГБМ.

- В ткани почки отсутствуют признаки иммунокомплексного, парапротеинемического, нефролитиазного и воспалительного тубуло-интерстициального поражений.

Пациент Ж. 44 года.

- Февраль 2022 г. - одышка, слабость, кашель, субфебрилитет, появление и нарастание отеков. Самостоятельно – антибактериальная терапия без значительного эффекта. Выполнено ФЛГ, КТОГК: правосторонний гидроторакс, образование плевры?
- Март 2022 года – артериальная гипертензия, начата терапия и-АПФ. Тогда же перенес НКВИ в легкой форме.
- Апрель 2022 КТ ОГК с в/в контрастированием: ТЭЛА мелких ветвей билатерально. Тромбоз почечных вен с распространением в НПВ. Мезотелиома? Кт-признаки пиелонефрита? с обеих сторон.

Начат прием Эликвиса 5 мг 2 р.д. Осмотрен онкологом: мезотелиома плевры справа?

- Лабораторно апрель: холестерин 15,6 ммоль.л, креатинин 90 мкмоль.л, мочевины 6 ммоль.л, СКФ 63, альбумин 17 г.л, анемии нет.

Пациент Ж. 44 года.

- 06.05.22 - 07.06.22 госпитализация в отделение нефрологии, расценен как больной с онкопроцессом (с учетом данных предоставленных результатов КТ с к/у от апреля 2022), паранеопластическим синдромом. Однако при контрольных КТ ОГК и ОБП с к/у, ФКС, ФГДС данных за онкопроцесс не получено. Иммунологическое обследование на СКВ, АФС – отрицательное. От выполнения диагностической нефробиопсии воздержались в связи с тромбозом почечных вен.
- Июль 2022 – повторная госпитализация. Сохранялся нефротический синдром. Тромбоз НПВ и почечных вен – реканализация, разрешение. Протеинурия до 19 г/сут, гипоальбуминемия – 14 г/л, креатинин 90 мкмоль/л, холестерин 8 ммоль/л.
- Выполнена нефробиопсия, по результатам которой верифицирована диффузная мембранозная нефропатия I-II стадия, без гломерулосклероза, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза.
- По данным иммунологического дообследования: выявлены антитела к фосфолипазе А2 1: 160.

Пациент Ж. 44 года.

- С 19.07.2022 – начато патогенетическое лечение по схеме Понтичелли. Был выписан на амбулаторный этап лечения.
- 13.08.2022 - лихорадка до 40 С. SARs-COV-2 - исключен. Принимал НПВС. В связи с сохранением лихорадки 23.08.22 госпитализирован. Лабораторно **лейкоцитоз до $21,8 \times 10^9$** , с нейтрофильным сдвигом, **СРБ 311 мг/л,.. анемия НЬ до 69 г/л**, азотемия - креатинин 272 мкмоль/л, мочевины 10,4 ммоль/л. Суточная протеинурия до 30г.
- Поиск очага инфекции – безрезультатно (КТ ОГК, УЗИ ОПБ, ЭХО-КГ, посевы крови, мочи, кала) Была начата антибактериальная терапия: цефтриаксон + ципрофлоксацин – без эффекта, смена терапии на Тиепенем 1000 мг x 2 раза в сутки с положительной динамикой в виде быстрого купирования лихорадки, снижения воспалительных маркеров.
- **С учетом имеющегося кариеса нельзя исключить одонтогенный сепсис. Принято решение воздержаться от возобновления патогенетической терапии.**
- С сентября по декабрь – лечение у стоматолога - полная санация ротовой полости.
- Лабораторно от декабря 2022: креатинин 191 мкмоль/л, мочевины 9,45 ммоль/л. АД максимально до 170/100 мм рт.ст.
- С января 2023 возобновлена патогенетическая терапия. На данный момент состояние стабильное, **креатинин 101 мкмоль/л, альбумин 22 г/л, СРБ 1,2 мг/л, НЬ 111 г/л.**

Пациентка В. 21 год.

- В возрасте 11 лет (2012 год) - пурпура Шенляйн Геноха с кожным, суставным и почечными синдромами. Протеинурия, гематурия, геморрагическая сыпь с некротическими изменениями, боли в животе и суставах.
- 27.03.2012 инициирована терапия ГКС в дозировке 2 мг/кг, с 02.04.12 снижение дозировки, с 19.04.2012 - отмена., антикоагулянтная терапия с постепенным снижением до отмены, а также плазмаферез № 6. купирование кожно-геморрагического синдрома, сохранялась протеинурия, эритроцитурия с сохранной функцией почек.
- Октябрь 2012 – нефробиопсия №1, по результатам которой зафиксированы клеточные полулуния 33%, фиброзные полулуния 7%, очаговый тубулоинтерстициальный компонент.
- Возобновлен прием преднизолон 50 мг, с 06.03.2013 преднизолон по 40 мг/сут в течение 2х месяцев, далее 30 мг. Курс ГКС в течение 6 месяцев. На фоне монотерапии ГКС положительная динамика.
- Далее у нефролога не наблюдается, получает нефропротекцию (престанс). Последний контроль азотовыделительной функции – 2019 год – в референсных пределах.

Пациентка В. 21 год.

- Август 2022 г – боли в эпигатральной области, лабораторно – анемия 80 г/л, азотемия Cr до 610 мкмоль/л.
- При поступлении Hb 56 г/л, Cr 661 мкмоль/л, Ur 37,6 ммоль/л, протеинурия 1 г/л в разовом, снижение удельной плотности, эритроцитурия.
- УЗИ почек - Правая 85x46 мм. Паренхима 14 мм, диффузно изменена. Левая 82x36 мм. Паренхима 13 мм, диффузно изменена.
- 25.08.2022 – нефробиопсия. На момент биопсии: Hb 90г/л, Thr 365, ОБ 68г/л, альб 40г/л, Cr 726 мкмоль/л, суточная протеинурия 1,8г, эритроцитурия 50-60 в п/зр.

Пациентка В. 21 год.

- В материале нефробиопсии представлены мелкие субкапсулярные фрагменты коркового слоя ткани почки; 20 клубочков (СМ-16, ИФ-4), из них полностью склерозированы 12 клубочков.
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** IgA-НЕФРОПАТИЯ, Oxford-2016 M0E0S0T?-C0: незначительное расширение мезангия; полный гломерулосклероз (12/20); диффузный острый канальцевый некроз; тубуло-интерстициальный фиброз (без дальнейшего уточнения); БЕЗ гиперклеточности, сегментарного гломерулосклероза, полулуний и артериолосклероза. (!) Учитывая анамнез, дебют IgAN состоялся в рамках IgA-васкулита (HSP). (!) Степени выраженности (%) полного гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза оценке не подлежат (субкапсулярные фрагменты).

Пациентка В. 21 год.

- С учетом данных за быстрое нарастание азотемии, невозможность оценки степени выраженности полного гломерулосклероза – субкапсулярные фрагменты по биопсии, принято решение о попытке проведения иммуносупрессивной терапии.
- С 02.09.2022 начата пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг х №3 с последующим переходом на пероральный прием, однако азотемия прогрессировала,
- 07.09.2022 на временном ЦВК экстренно начат гемодиализ в режиме ввода.
- АВФ сформирована 06.09.2022 г.
- 23.09.2022 временный катетер удален. Продолжена ЗПТ на АВФ.
- С учетом отсутствия внепочечных проявлений активности васкулита - снижение ГКС до полной отмены.

Пациентка Л. 44 г.

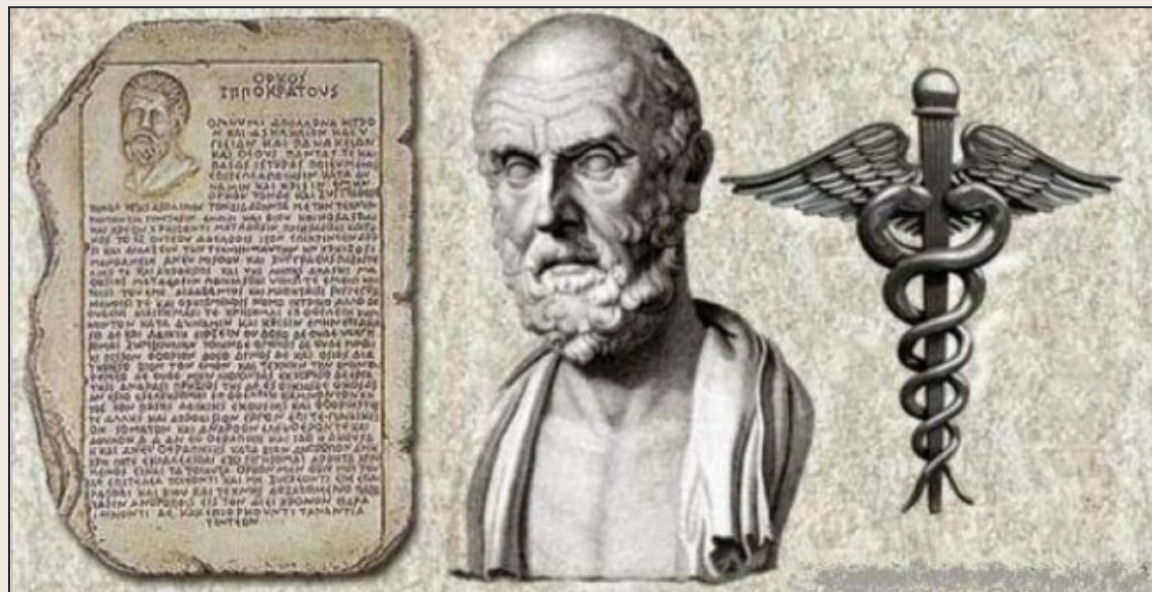
- С детского возраста наблюдалась с диагнозом хронический пиелонефрит, имели место изменения анализов мочи и анемия. Во время третьей беременности в 2014 году (36 лет) в третьем триместре отметила повышение АД до 140/90, отеки нижних конечностей, изменение характера мочи (цвета мясных помоев). После родов сохранялись отеки, гематурия, протеинурия.
- Обследована на урологическом отделении в 2016 году - данных за мочекаменную болезнь и острую урологическую патологию не получено, выявлены микролиты почек. Лабораторно имела место начальная азотемия.
- Май 2017 года. Протеинурия до 17 г - суточная, гиподиспротеинемия, азотемия лабильная, 99 -144 мкмоль/л. Нефробиопсия по результатам которой выявлен **«мембранопролиферативный гломерулонефрит»**. Иммунофлюоресцентное исследование не выполнено.

Пациентка Л. 44 г.

- При иммунологическом обследовании гипокомплементемии не выявлено, АТ к двуспиральной ДНК отр, АНФ, АНЦА отр. Гепатиты отрицательные.
- Инициирована иммуносупрессивная терапия - метилпреднизолон пульс №3 по 700 мг, с переходом на альтернирующую схему 100 мг через день преднизолона, циклофосфан 500 мг №2 в/в с дальнейшим переходом на пролонгированный режим в/в по 200 мг x 2 р/нед, **суммарная доза циклофосфана 9800 мг!** Постепенное снижение протеинурии. Сохранялась стабильная азотемия до 100-114 мкмоль/л. Продолжительность терапии до 2018 года включительно.
- В настоящий момент азотемия стабильная, креатинин 85-91 мкмоль/л, протеинурия менее 1 г/сут, эритроцитурия – 28 кл в мкл. Получает и-АПФ, артериальная нормотензия. Аменорея. Синдром хронической усталости.
- Продолжена нефропротективная, витаминотерапия, рекомендована консультация гинеколога для подбора гормонзаместительной терапии.

Прежде всего не навреди.

Primum non nocere.



Medice, cura aegrotum, sed non morbum.

Врач, лечи не болезнь, а больного.