

Почечная недостаточность при аутосомно – доминантном поликистозе почек: возможности профилактики и лечения



Г.М. Орлова

**Иркутский государственный
медицинский университет**

Конфликт интересов отсутствует

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

| | |
|---------------|-------|
| РФ | 11,7% |
| СФО | 12,5% |
| Иркутская обл | 15,6% |

Доля ИШ в
структуре
причин додиализ
ной
ХПН:

Российский регистр ЗПТ, 2013

2002 – 6,5% (Орлова ГМ)

2012 – 8,1% (Киселева НН)

2019: Поликистоз почек –
причина терминальной ХПН
у 14,4%

диализных пациентов



kidney
INTERNATIONAL

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

VII Научно-практическая конференция РДО в

- Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск
- Доклад Орловой Г.М.
- Chapman AY et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease: executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

Kidney Int 2015; 88:676-683

VII Научно-практическая конференция РДО в

- Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск
- Доклад Орловой Г.М.
- Perrone RD et al. Total kidney volume is a prognostic biomarker of renal function decline and progression to end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease

Kidney Int Rep. 2017; 2:442-450

VII Научно-практическая конференция РДО в

- Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск
- Доклад Орловой Г.М.
- Kraus A. et al. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease

Kidney Int 2018; 94(5):887-889

КИСТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Генетические:

Негенетические:

- АДПШ

- Туберозный склероз

- Болезнь Гиппель — Линдау

- Медуллярная кистозная болезнь

- АРПП

- Ювенильный нефронофтиз

- И др.

- Медуллярная губчатая почка

- Мультикистозная дисплазия

- Кистозная дисплазия, связанная с обструкцией нижнего мочевого тракта

- Простые кисты

- Гипокалиемическая кистозная болезнь

- Кисты при ХПН



здоровая почка

почка с кистами

Доклад Орловой Г.М.

АДПП

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Частота АДПП – от 1:400 до 1:1000 (цит Vilson PD, 2004)

Мутация гена PKD1 – полицистин 1 (почки, мозг, сердце, кости, мышцы, бронхи). **Почки:** канальцевые ворсинки, межклеточные соединения

Мутация гена PKD2 – полицистин 2 (почки, сердце, яички, сосуды, тонкая кишка). **Почки:** канальцевые ворсинки

АДПП1 тяжелее, чем АДПП2

ТХПН: АДПП1 – 53 года,

АДПП2 – 69 л (м) и 76 л (ж)

АДПП3: генетический дефект не на 16, не на 4

хромосоме

Torres VE et al., Lancet 2007; 368:1287-1301

Harris PC et al, Am Soc Nephrol 2006; 17:3013-3019

АДПП: формирование кист

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- Уменьшение внутриклеточного Ca¹
- Увеличение активности цАМФ¹
- Стимуляция пролиферации клеток и секреции жидкости¹
- Нарушение функции ряда ферментов²
- Увеличение секреции вазопрессина (АДГ) ²
- Активация ростовых факторов (ЭФР), mTOR ³

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

¹ Torres VE et al., Kidney Int 2009; 76:149-168

² Torres VE et al., Am J Kidney Dis 2011; 57:692-699

³ Ostrom I et al Del Biol 2000; 219(2):250-258

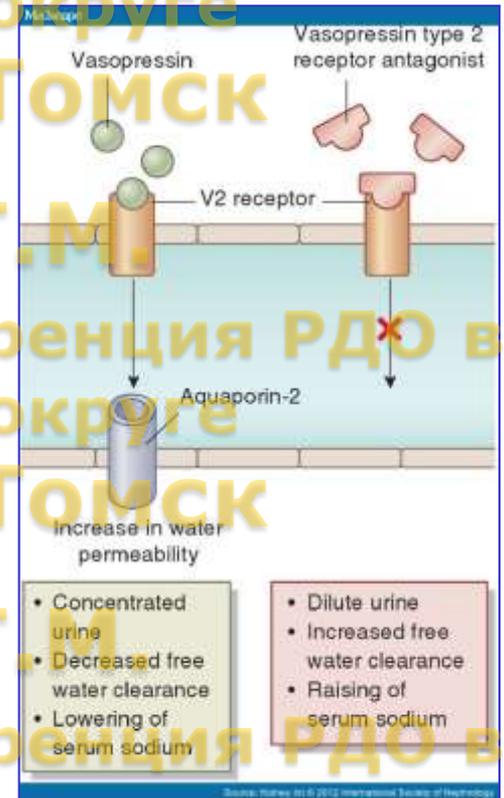
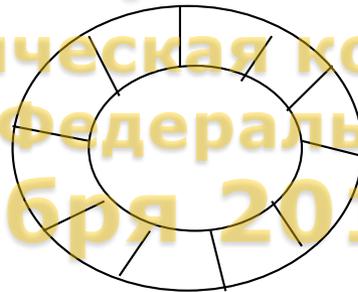
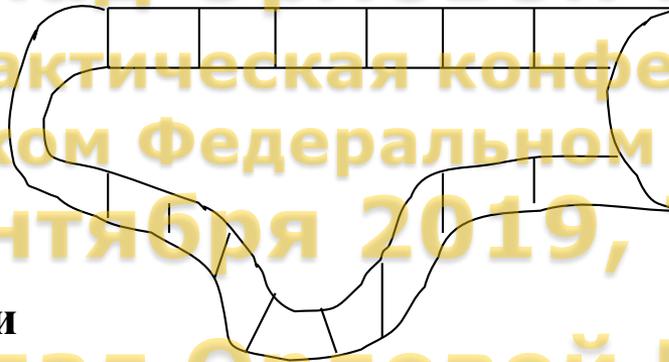
³ Belibi FA et al Expert opin Investig Drugs 2010; 19(3): 315-328

АДПП: формирование кист

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

- Увеличение пролиферации эпителия, выстилающего будущую кисту, повышение растяжимости БМ канальцев
- Накопление в полости кисты жидкости за счет КФ и трансэпителиальной секреции
- Повышение синтеза внеклеточного матрикса в стенке кисты, вокруг кисты



АДГП: формирование кист

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск



Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Мишени:

ростовые факторы, mTOR, цАМФ,

АДГ и проч.

ДИАГНОСТИКА



□ Анамнез

□ Симптоматика

□ УЗИ, при осложнениях – КТ, МРТ

• До 30 лет – 2 кисты в одной или в обеих почках + семейный анамнез

• 30 – 59 лет – 2 кисты в каждой почке + семейный анамнез

• Старше 60 лет – 4 кисты в

каждой почке + семейный

КЛИНИКА

| | |
|----------------------------------|------------|
| Боль в животе | 62% |
| Боль в боку | 50% |
| Боль по типу колики | 14% |
| Гематурия | 35% |
| Головная боль | 27% |
| Осложнения со стороны ЖКТ | 15% |
| Никтурия | 14% |
| Дизурия | 9% |
| Поллакиурия | 9% |
| Полиурия | 8% |
| Вздутие живота | 5% |

Доклад Орловой Г.М.

КЛИНИКА

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

АГ у 70%

6-7 сентября 2019, Томск

□ Задержка натрия вследствие дисфункции канальцев

□ Разрывы сосудов, ишемия почек, активация РААС

Shamshirsaz A et al Kidney

Int 2005; 68: 2218-2224

Гипертрофия левого желудочка

Пролапс МК и аортальная недостаточность

Поликистоз печени

Кисты в поджелудочной железе, яичке, семенном канатике, арахноидальные кисты

Дивертикул толстой кишки

Внутричерепные аневризмы (5-10%)

Доклад Орловой Г.М. **Лабораторные данные**

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- **Анемия при ХПН менее выражена**
- **Раннее ↓ концентрационной функции почек**
- **ГУ (30%)**
- **ПУ (18%, с АГ и более крупными почками)**

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М.

Осложнения

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М.

□ **Инфекции**

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе

□ **Конкременты (24%)**

□ **Опухоли**

6-7 сентября 2019, Томск

□ **ХПН** Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М. ДИАЛИЗНЫЙ БОЛЬНОЙ С ГП

VII Научно-практическая конференция РДО в

- АГ
- Быстрое развитие ГЛЖ

□ Высокий риск КВЗ и ЦВЗ (36,6%)

VII Научно-практическая конференция РДО в

- Вторичный гиперпаратиреоз (82,9%)
- Менее выражена анемия, более быстрое достижение целевого Нв, поддержание целевого Нв без ЭСП. *Целевой Нв у 82% (vs 72%)*

Доклад Орловой Г.М.

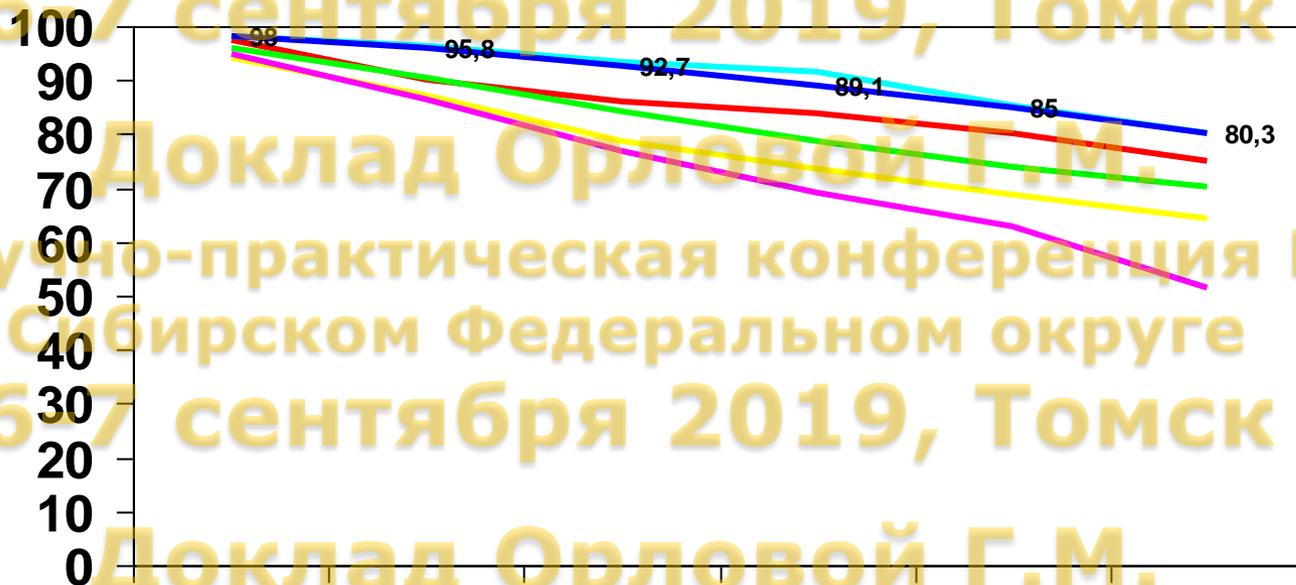
VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе
НИИ КМ, 306 пациентов
6-7 сентября 2019, Томск

Выживаемость больных, впервые начавших лечение

программным гемодиализом в 2009 – 2013 гг

(Данные регистра ЗПТ РДО, 2013)



90
дней

— ХГН — АГ — ТИН — ВАРМС — ПП — ДН

Доклад Орловой Г.М. Факторы риска прогрессирования

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

□ Мужской пол

□ АГ

□ Число эпизодов макроГУ

□ Инфекция МВП (у мужчин)

□ Частые беременности

□ Употребление анальгетиков
(неотчетливо)

6-7 сентября 2019, Томск П.А. Габов, Дж. Грэнтхем, 1997

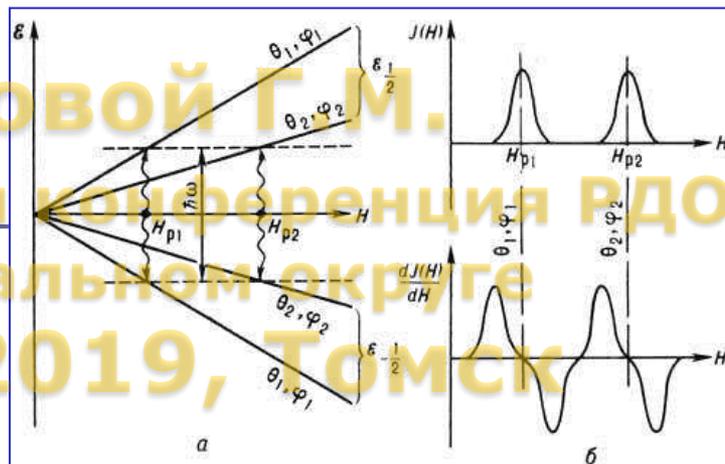
Доклад Орловой Г.М. Факторы риска прогрессирования

- Эпизоды макрогу
- Суточная ПУ > 1 г
- Почечная недостаточность в возрасте младше 40 лет
- Хирургические операции на почках
- Кисты внепочечной локализации
- АГ (выше 180/120)
- Анемия при начальной ХПН

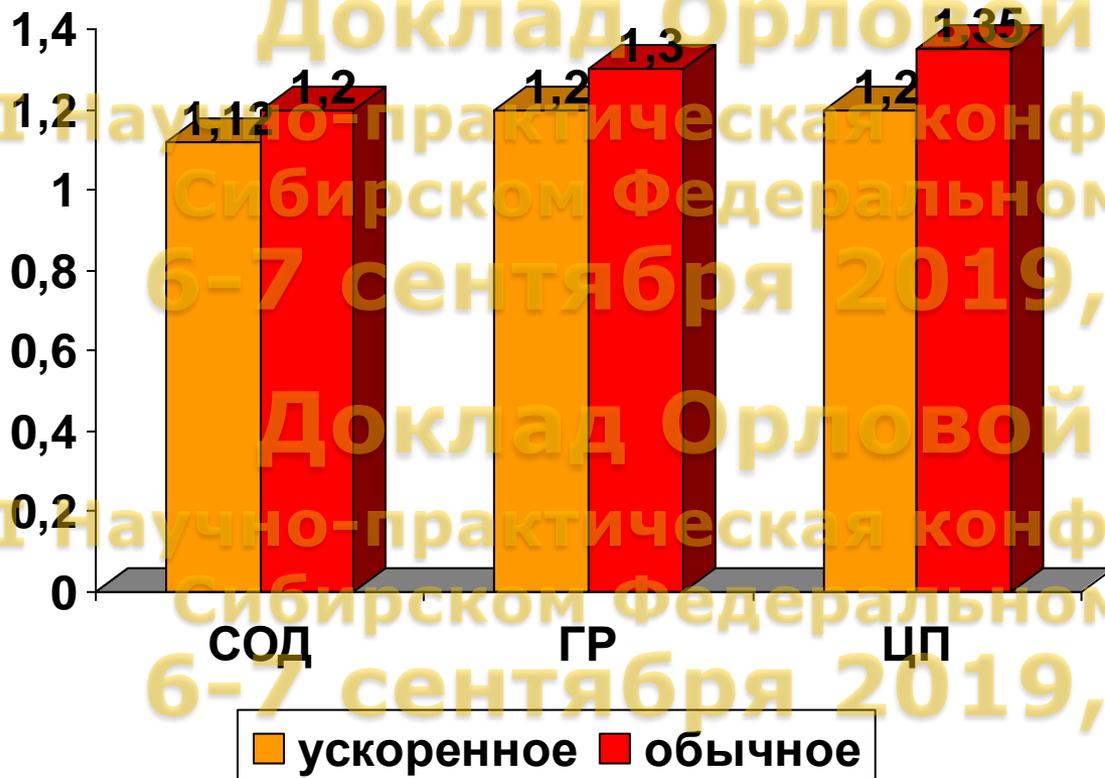
Орлова ГМ, 2002

Активность АОС (метод ЭПР)

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск



$10^{-5} M$



Орлова ГМ, 2002

АДШ:

ТОТАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПОЧКИ

Alan SN et al., Kidney Int 2018; 93(3):102-113

Perrone RD et al., Kidney Int Report 2017; 2:442-450

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

Рекомендации ERGP, 2015:

фактор риска ХПН – рост ТОО на 5% в год

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

**Факторы, ассоциированные
с развитием и ускоренным
прогрессированием ПН:**

- длина почки больше 15 см

ОШ 15,5[2,3;134,1], p= 0,002

- эпизоды макроГУ

ОШ 7,9 [2,2;9,1], p = 0,03

- СПУ больше 1 г

ОШ 7,9 [1,8;9,8], p = 0,002

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

Монгуш Э.Ш., Орлова Г.М., 2013

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

□ **Коррекция АД**

6-7 сентября 2019, Томск

HALT-RKD, 2014. 1044 пациентов

Лизиноприл + плацебо, лизиноприл + телмисартан

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

Группа А: СКФ > 60, группа В: СКФ 25-60 мл/мин

6-7 сентября 2019, Томск

Лизиноприл адекватно контролирует АД, добавление телмисартана не дает дополнительных преимуществ

Нефропротекция: уменьшение роста объема почек на 14%,

Доклад Орловой Г.М.

АУ, ИММЛЖ – только у молодых пациентов с СКФ выше

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

60 мл/мин и при АД ниже рекомендуемого (ОПЦ!)

Нефропротекция через антигипертензивный эффект

6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

- Мишень – дисфункция эндотелия

Доклад Орловой Г.М. СТАТИНЫ

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

РКИ Правастатин

Уменьшение объема почек

Замедление потери почечной функции

Доклад Орловой Г.М.

Sfasselt P et al. Scand J Urol Nephrol 2010; 44:56-61

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

- **Лечение осложнений, в частности,
мочевых инфекций**

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

Только жирорастворимые антимикробные
средства (клиндамицин, фторхинолоны,
метрогил, бисептол)

VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск

- **Нет – кофеину**

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

□ Мишень - ЦАМФ

6-7 сентября 2019, Томск

СОМАТОСТАТИН и его аналоги

Доклад Орловой Г.М.
(октреотид, ланреотид)

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

3 плацебо – контролируемые РКИ:
эффект отчетливый, но кратковременный

6-7 сентября 2019, Томск

Ruggenenti P et al. Kidney Int 2005; 68:206-2016

Доклад Орловой Г.М.

Karoli A et al. J Am Soc Nephrol 2010; 5: 783-789

Chogan M et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1052-1061

VII Научно-практическая конференция РДО в

РКИ в течение 3 лет, но мало пациентов

6-7 сентября 2019, Томск

Karoli A et al. Lancet 2013; 382: 1485-1495

Доклад Орловой Г.М.
НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

**VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск**

□ Мишень – mTOR

Доклад Орловой Г.М.
СИРОЛИМУС

**VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск**

ЭВЕРОЛИМУС

Уменьшение объема кист

Данные противоречивы

Доклад Орловой Г.М.

**VII Научно-практическая конференция РДО в
Сибирском Федеральном округе
6-7 сентября 2019, Томск**

Sbilingford J et al. Proc Nat AcadSci USA 2006;103:5466-5471

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

□ Мишень – АДГ

Увеличить прием жидкости

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

ТОЛВАПТАН

Сибирском Федеральном округе

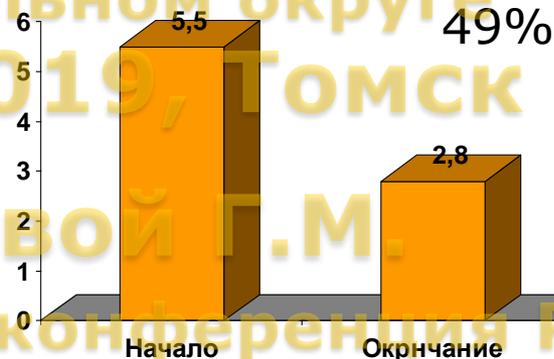
ТЕМРО

1445 пациентов

Плацебо или толваптан 15

мг утром и 15 мг вечером.

Время наблюдения 3 гола



■ темп роста ТОП



■ Темп снижения СКФ

Доклад Орловой Г.М. НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

□ Мишень – АДГ

ТОЛВАПТАН

Рекомендации ERGP, 2015:

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

быстром прогрессировании заболевания.

6-7 сентября 2019, Томск

1.2. Мы рекомендуем не начинать лечение толваптаном
пациентов в возрасте 30-40 лет с ХБП 1 ст.

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

пациентов в возрасте 40-50 лет с ХБП 1-2 ст.

6-7 сентября 2019, Томск

НЕФРОПРОТЕКЦИЯ

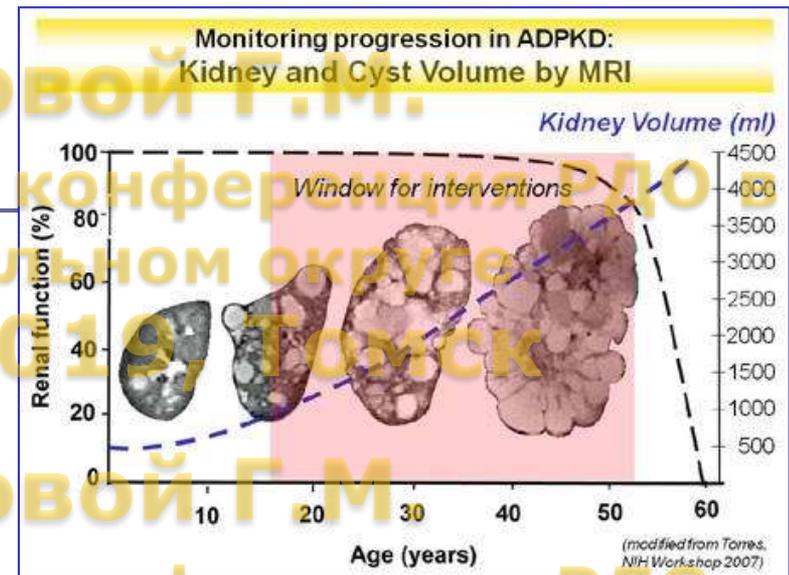
□ Мишень – АДГ

ТОЛВАПТАН

Рекомендации ERGP, 2015:

2. Годовое снижение СКФ ≥ 5 мл/мин или $\geq 2,5$ мл/мин в год в течение 5 лет определяет быстрое прогрессирование

3. Рост ТООП $> 5\%$ в год при повторных измерениях определяет быстрое прогрессирование



Доклад Орловой Г.М.

Мишень – АДГ

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- Уровень копептина плазмы прямо связан с прогрессированием АДПП. Определение копептина плазмы позволяет выделить пациентов с быстрым прогрессированием

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- Регрессия ГЛЖ у больных с АДПП под воздействием толваптана

Gansevoort RT et al., Kidney Int 2019; 96(1):159-169

Доклад Орловой Г.М.

VII Научно-практическая конференция РДО в

Сибирском Федеральном округе

6-7 сентября 2019, Томск

- Толваптан и другие антагонисты вазопрессина повышают концентрацию натрия в сыворотке у пациентов с изо- и гипервремической гипонатриемии при хронической сердечной недостаточности и циррозе

Dad T et al., Kidney Int Report 2018; 3(3):86-92

Беловол АН, Князькова ИИ. Сердечная недостаточность 2011; 1:44-53

Пациентка с АДП, 25 л

1 год лечения толваптаном (samska) 15 мг утром

До начала лечения

В конце года лечения

□ АД 160/100

□ АД 140/90

□ СД 1,2 л

□ СД 2 л

□ АУ 80 мг/г (А2)

□ АУ 20 мг/г (А1)

□ ОАМ: Эр един

□ ОАМ: Эр един

□ СКФ 58 мл/мин (С3а)

□ СКФ 66 мл/мин (С2)

□ Темп роста ТОП: 4,4%

□ Рост ТОП 1,7%

5,8%

*Периндоприл 5 мг + индапамид
1,25 мг*

Аторвастатин 20 мг

