

На правах рукописи

Батанина Наталья Юрьевна

**ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ
СИНДРОМОМ И ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ПОЧЕЧНУЮ
ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА**

**14.00.05 – внутренние болезни
14.00.48- нефрология**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Городского нефрологического центра Центральной городской клинической больницы № 6.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Думан Вячеслав Львович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Есаян Ашот Мовсесович

Доктор медицинских наук

Груздев Михаил Павлович

Ведущая организация:

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии наук

Защита диссертации состоится «23» декабря 2009 г. в 10:00 часов заседании Диссертационного Совета Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «18» ноября 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гломерулонефрит (ГН) - одна из важнейших проблем нефрологии и внутренних болезней в целом, что связано с развитием в его течении хронической и терминальной ХПН, составляющей в среднем 30 случаев на 1 млн. населения в год (Камерон Дж.С.,1995) и требующей постоянно возрастающих финансовых затрат на проведение заместительной почечной терапии. Он также является причиной тяжелой инвалидности больных в 74-76% случаев на додиализной и диализной стадиях ХПН (Панферова Р.Д. и соавт.,1998). Наиболее частой морфологической формой ГН является мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МППГН). Частота выявления МППГН варьирует от 35,9% (Дядык А.И. и соавт.,1987) до 67-68% (Рябов С.И., Ставская В.В.,1984; Шулутко Б.И.,1992). Считается, что течение заболевания относительно благоприятное и 10-ти летняя выживаемость составляет 80-90% (Тареева И.Е., Серов В.В., Варшавский В.А., Калиев Р.,1981; Шулутко Б.И., 1983). Однако если учитывать, что МППГН является самой распространенной формой ХГН (D'Amico G.,1987; Julian V.A.,2000) он может быть весомой причиной развития почечной недостаточности. По данным Е.М.Шилова с соавт. 10-ти летняя почечная выживаемость при МППГН составляет 64%.

Из предикторов прогрессирования ХГН в настоящее время в литературе обсуждается несколько факторов – протеинурия, гематурия, возраст на момент начала заболевания, о влиянии которых имеются противоречивые суждения. Имеются указания на значение тубулоинтерстициальных изменений и мезангиальной гиперклеточности в прогрессировании заболевания, в том числе и снижении клубочковой фильтрации и негативном влиянии на 10-ти летнюю выживаемость при МППГН, однако нет количественных критериев оценки этих изменений.

Отсутствуют в литературе данные о значении уровня фибриногена, серомукоида, иммуноглобулинов, титра компонента крови как предикторов

прогрессирования. Подходы к лечению МПГН с ИМС противоречивы. Споры, возникающие по поводу иммуносупрессивной терапии (ИСТ), обусловлены скептицизмом по поводу ожидаемых результатов лечения и возможными побочными эффектами ИСТ (Feehally J.,1996; Pozzi C., Del Vecchio L., Locatelli F.,2002). Однако имеются публикации, в которых показан положительный эффект применения ЦФ при IgA-нефропатии (Tsuruya K. et al.,2000; Chen K.J. et al.,2003; Faedda R. et al.,1996; Oshima S., Kawamura O.,2008).

Цель работы

Выявить факторы прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом и обосновать применение иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом с целью замедления прогрессирования заболевания.

Задачи исследования:

- Выявить клинические, лабораторные и морфологические предикторы прогрессирования МПГН с ИМС.
- Обосновать применение ИСТ глюкокортикоидами и ЦФ для предупреждения развития ХПН при МПГН с ИМС.
- Уточнить клинические, лабораторные и морфологические критерии назначения ИСТ при МПГН с ИМС.
- Оценить влияние ЦФ на сократительную функцию сердца

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Впервые показано, что минимальная протеинурия (более 0,5 г/л), повышение уровня серомукоида и фибриногена являются предикторами прогрессирования МПГН с ИМС. Предложена оригинальная количественная оценка выраженности гистологической активности и склероза, на основании которой можно оценивать показания к назначению ИСТ.

Впервые обосновано назначение ИСТ и показано ее положительное влияние на почечный прогноз при МПГН с ИМС. Впервые доказано, что эффект от ИСТ проявляется через 6-8 лет течения заболевания, что являлось

причиной пессимистического отношения к лечению цитостатиками при этой форме ХГН.

Практическая значимость

Выявленные клинико-лабораторные предикторы прогрессирования МПГН дают возможность диагностировать активность заболевания и своевременно провести нефробиопсию. Предложенные критерии количественной оценки морфологической активности МПГН позволяют обосновать назначение глюкокортикоидов и ЦФ.

Своевременное проведение ИСТ МПГН с ИМС тормозит активность иммунного воспаления, длительно сохраняет функцию почек и улучшает прогноз заболевания.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на городской нефрологической конференции «Изолированный мочево́й синдром в практике терапевта» (г.Екатеринбург, 2003 г.), на заседании областного научно-практического общества терапевтов (г.Екатеринбург, 2006 г.), на научно-практической конференции ЦГБ № 6 «Актуальные вопросы диагностики и лечения» (г.Екатеринбург, 2007 г.). Материалы работы представлены на X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г.Москва, 2003 г.), VI съезде научного общества нефрологов России (г.Москва, 2005 г.), на Всероссийском конгрессе нефрологов (г.Санкт-Петербург, 2009 г.).

Публикации

По теме исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 - в Российских журналах, рецензируемых ВАК.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в городском нефрологическом центре г.Екатеринбурга. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре внутренних болезней № 2 УГМА.

Положения выносимые на защиту:

- Длительная персистенция выраженного мочевого синдрома (протеинурия более 0,4 г/л, гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения), а также его рецидивы являются ведущими клиническими факторами прогрессирования ХГН.
- Протеинурия более 0,4 г/л, гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения, которые сопровождаются повышением уровня серомукоида (более 0,2 усл. ед.), фибриногена (>0,4 г/л), IgA(>2,5 г/л), IgM (>1,5 г/л) и признаками гистологической активности (общий ИГА ≥ 16 , ИГА интерстиция ≥ 3 баллов) являются показанием к назначению ИСТ глюкокортикоидами и ЦФ у больных МПГН с ИМС.
- ИСТ глюкокортикоидами и ЦФ оказывает положительный эффект на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС (по сравнению с нелеченными больными) и проявляется через 6-8 лет после начала заболевания.
- ИСТ ЦФ у больных МПГН с ИМС не оказывала значимого влияния на сократительную функцию сердца у пациентов с различными накопленными дозами препарата.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 157 наименований работ, в том числе 30 отечественных и 127 иностранных авторов. Работа содержит 26 таблиц, 23 рисунка и 2 выписки из историй болезни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**Общая характеристика клинического материала и методов исследования**

Работа проводилась на базе Городского нефрологического центра Центральной городской клинической больницы № 6 г.Екатеринбурга. Основой исследования явились 112 больных ХГН с морфологически верифицированным

диагнозом МПГН и клиникой ИМС. В исследуемую группу вошло 68 мужчин и 44 женщин в возрасте от 9 до 60 лет ($24,97 \pm 8,16$) на момент постановки диагноза. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 34 лет ($11,29 \pm 5,34$).

Из исследования исключались больные с вторичным ХГН, наличием сопутствующего сахарного диабета и ХПН на момент включения в исследование.

В исследование включались больные с изолированным мочевым синдромом (наличие стойкой протеинурии и (или) гематурии после исключения других помимо ХГН причин протеинурии и гематурии).

Обострением ИМС рассматривались повышение уровня протеинурии выше 1,0 г/л и количества эритроцитов в моче в 2 и более раза, повышение уровня серомукоида, фибриногена, глобулинов, иммуноглобулинов и снижение титра комплемента в сыворотке крови. Обострение расценивалось как ОНС, если у больного с ИМС имелся также подъем АД, отеки и/или транзиторное повышение уровня креатинина выше 120 мкмоль/л.

При последнем наблюдении у 15 пациентов (13,4%) имело место снижение КФ до 60 мл/мин, что позволило диагностировать ХПН. Сроки развития ХПН от начала заболевания составляли от 9 до 24 лет ($15,91 \pm 4,65$).

ИСТ получали 23 пациента, а 89 больных либо просто находились на диспансерном наблюдении, либо получали курсы дезагрегантов. Монотерапию глюкокортикоидами получили 2 пациента, монотерапию ЦФ - 6 больных и комбинированную терапию глюкокортикоидами и ЦФ - 15 пациентов. При лечении глюкокортикоидами использовали преднизолон per os в суточной дозе 1 мг/кг в течение 6-8 недель с последующим медленным снижением до полной отмены в течение 4-6 месяцев. ЦФ применялся только внутривенно (рис.1).

Методы лабораторной и морфологической диагностики включали общий анализ крови и мочи, суточную протеинурию, исследование мочи по Нечипоренко или Амбурже, общий белок и белковый спектр крови, холестерин

и бета-липопротеиды, общий, прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, калий, натрий сыворотки крови. Концентрационная функция почек оценивалась в пробе по Зимницкому, фильтрационная - по клиренсу эндогенного креатинина определенного по формуле **Cockcroft-Gault**, выраженность иммунного воспаления - по уровню IgA, IgM, IgG, CH₅₀, фибриногена, серомукоида крови.

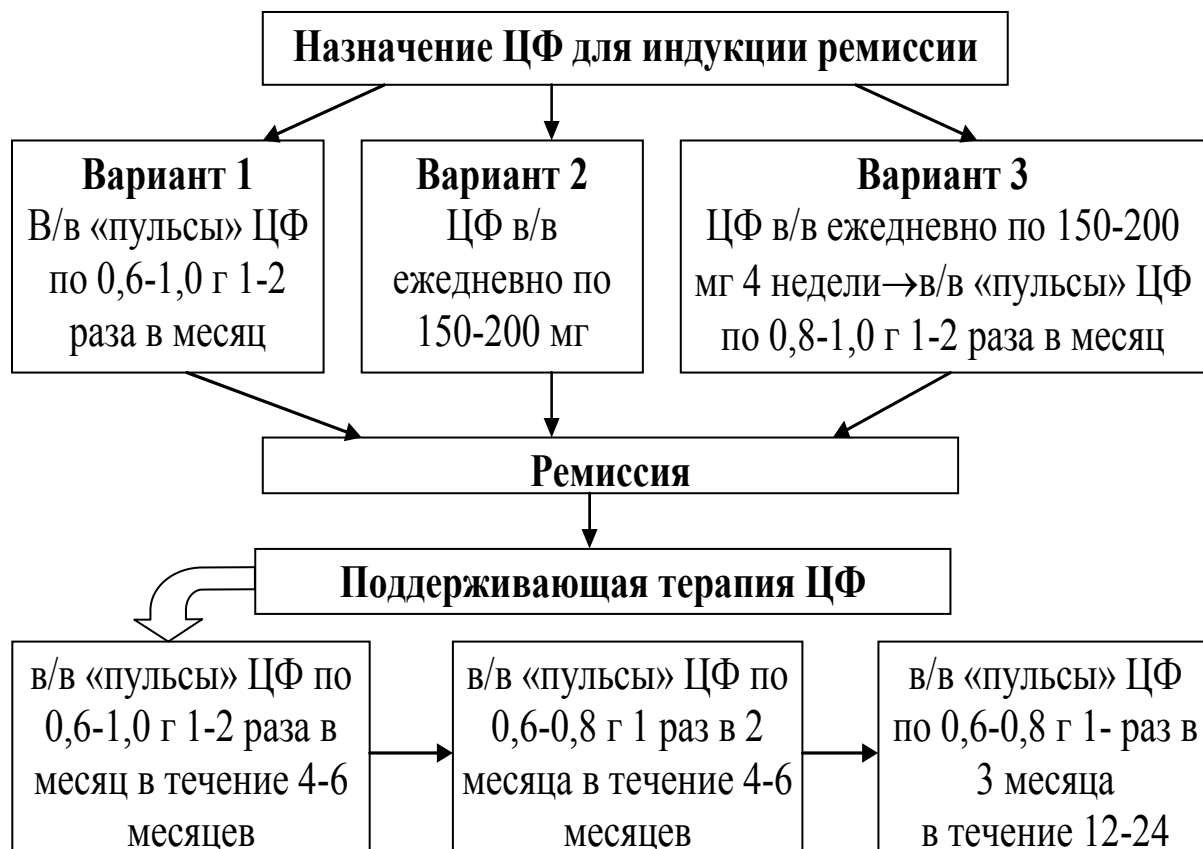


Рис.1. Протокол лечения циклофосфамидом больных ХГН с ИМС

Для исключения вторичных ХГН проводилось исследование антител к ДНК, криоглобулинов (методом криопреципитации), LE-клеток, маркеров гепатита В и С, стернального пунктата, ФГС, рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости.

Центральная гемодинамика оценивалась методом биоимпедансометрии с помощью компьютеризированного монитора МАРГ 10-01-«Микролюкс». Определяли ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), сердечный индекс (СИ) и фракцию выброса (ФВ).

Нефробиоптаты исследовались на базе морфологического отдела ЦНИЛ УГМА. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4-6 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, хромотропом, пикрофуксином по Ван-Гизону на коллагеновые волокна, по Вейгерту на эластические волокна, методом Конгорот на амилоид. Для оценки состояния базальных мембран капилляров клубочка проводили ШИК-реакцию и реакцию серебрения по Джону-Моури. При морфометрии использовали оригинальные количественные индексы гистологической активности (ИГА) и склероза (ИС) в клубочках и интерстиции в баллах.

ИГА включал пролиферативные изменения в клубочках: сегментарные (10%-1, 20%-2, 30%-3, 40%-4, 50%-5 баллов) и глобальные (10%-3, 10%-6, 30%-9, 40%-12, 50%-15 баллов); пролиферацию эпителия капсулы клубочков (10%-5, 20%-10 баллов); увеличение мезангиального матрикса в местах пролиферации (1 балл); наличие лейкоцитов в капиллярах клубочка (одиночные—1 и множественные—3 балла); зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев (слабая—1, умеренная—2, выраженная—3 балла); кистозное расширение канальцев (единичные—1 и множественные—2 балла); инфильтративные изменения интерстиция (мелкие единичные лимфоидные инфильтраты — 2, крупные единичные лимфоидные инфильтраты — 6, очагово-диффузные лимфоидные инфильтраты — 10 баллов); отек интерстиция (слабый — 1, умеренный — 2, выраженный — 3 балла); лейкоциты в инфильтрате (единичные — 2 и множественные — 4 балла); перигломерулит (в 10% клубочков-3, 20%-6, 30%-9 баллов).

ИС включал склероз петель клубочка (начальное склерозирование — 1, склероз не более 1/3 петель — 2, склероз более 1/3 петель — 3 балла); спайки петель клубочка (между собой — 1, между собой и капсулой клубочка—2 балла); атрофия канальцев (субатрофия — 1, одиночные атрофированные канальцы—2, множественные атрофированные канальцы—3 балла, очаговая атрофия канальцев—4, более 1/2 канальцев с явлениями атрофии—5 баллов); склероз

коркового слоя очаговый (мелкоочаговый–1, умеренный–2 балла, выраженный – 3 балла) и диффузный (слабый–4, умеренный–5, выраженный–6 баллов) и явления перигломерулярного склероза (10%-2, 20%-4, 30%-6 баллов).

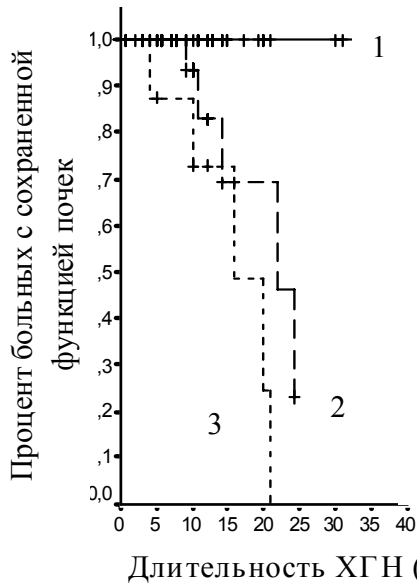
Для иммуногистохимических исследований применяли моноклональные антитела IgA, IgM, IgG, к амилоиду AA, к фракциям компонента C₃ и C_{1q} и визуализационную систему для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики (Shandon, USA), выполняемой на автомате (Shandon, USA).

Для статистической обработки применялся пакет программ SPSS 11.5. Использовали t-тест для двух независимых и двух парных выборок, U-тест Манна и Уитни, корреляцию между порядковыми переменными. Для выявления предикторов почечного прогноза применяли монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier и многофакторный анализ в регрессионной модели Cox'a.

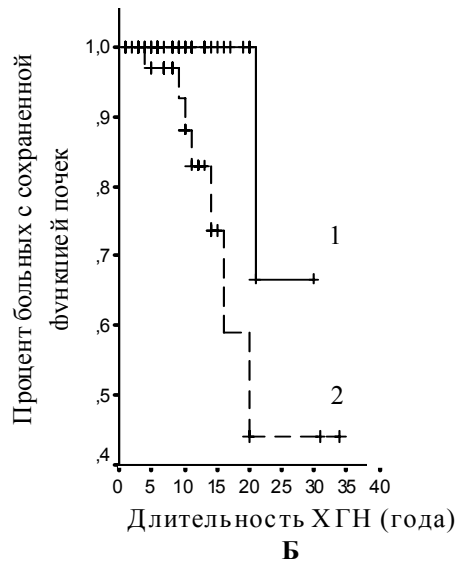
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом

На первом этапе исследования проанализировано течение ХГН с ИМС у 89 пациентов, не получавших ИСТ. Сводные данные о влиянии отдельных факторов на риск развития ХПН по данным монофакторного анализа приведены в таблице 1. Пол, уровень IgG и титра компонента не ассоциировались с развитием ХПН. Ряд других факторов достоверно ухудшал прогноз больных МПГН с ИМС: начало заболевания после 35 лет ($p=0,000$) (рис.2А), наличие обострений в анамнезе ($p=0,017$) (рис.2Б).

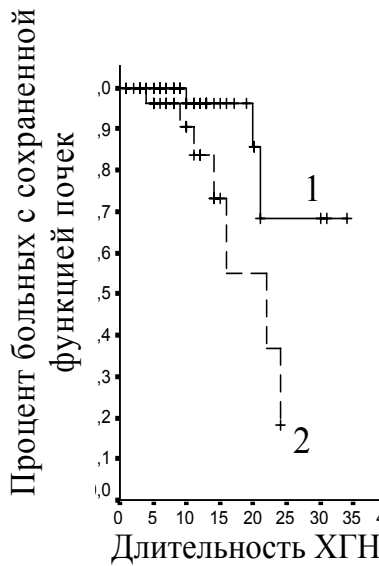


А
 1- <18 лет (n=46); 2-18-35 лет (n=32);
 3-≥36 лет (n=11); +-незавершенные
 наблюдения; p=0,000

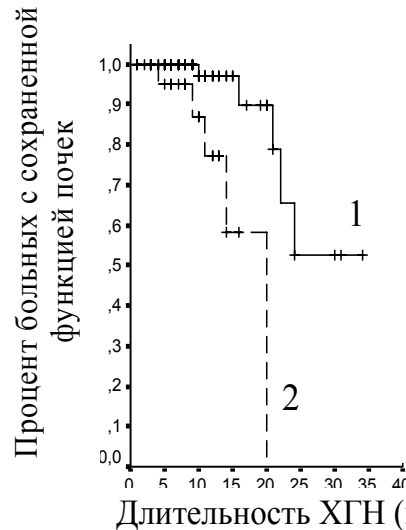


Б
 1 – без обострений (n=50);
 2 – с обострениями (n=39);
 + - незаконченные наблюдения; p=0,017

Рис. 2. Влияние возраста в дебюте болезни (А) и обострений (Б) на почечный прогноз у больных МПГН С ИМС



А
 1-белок мочи≤0,4 г/л (n=61); 2- белок
 мочи≥0,5 г/л (n=28); +-незавершенные
 наблюдения; p=0,022



Б
 1-эритроциты≤50 в п/зр (n=68);
 2- эритроциты ≥51 в п/зр. (n=21);
 +-незавершенные наблюдения; p=0,001

Рис. 3. Влияние уровня протеинурии (А) и эритроцитурии (Б) на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС

Влияние ряда независимых факторов на почечную выживаемость
у больных ХГН с ИМС

Фактор	Влияние	P
1. Пол	Не влиял	0,335
2. Возраст на момент начала ХГН (до 17, 18-35, 36 и старше лет)	Влиял	0,000
3. Наличие обострений (с обострениями и без)	Влияло	0,017
4. Уровень протеинурии (до 0,4 и 0,5 и более г/л)	Влиял	0,022
5. Уровень гематурии (до 50 и 51 и более в поле зрения)	Влиял	0,001
6. Уровень IgA (до 2,5 и 2,6 и выше г/л)	Влиял	0,049
7. Уровень IgM (до 1,2 и 1,3 и более г/л)	Влиял	0,052
8. Уровень IgG (до 11 и выше 11 г/л)	Не влиял	0,142
9. Уровень СН ₅₀ (до 42 и 43 и выше усл.ед)	Не влиял	0,066
10. Уровень серомукоида (до 0,200 и 0,210 и выше усл.ед.)	Влиял	0,033
11. Уровень фибриногена (до 4,0 и 4,0 и выше г/л)	Влиял	0,001
12. Общий ИГА	Не влиял	0,232
13. Общий ИС	Влиял	0,020
14. ИГА интерстиция	Не влиял	0,117
15. ИГА клубочков	Влиял	0,013
16. ИС интерстиция	Влиял	0,000
17. ИС клубочков	Влиял	0,054

При уровне протеинурии $\leq 0,4$ г/л через 15, 20 и 25 лет функция почек была сохранена соответственно в $96,3 \pm 3,6\%$, $85,6 \pm 10,6\%$ и $68,5 \pm 17,5\%$ наблюдений (рис. 3А). А у пациентов с протеинурией 0,5 г/л и выше – соответственно в $90,6 \pm 6,5\%$, $73,2 \pm 12,5\%$ и $18,3 \pm 16,2\%$ случаев ($p=0,022$). Гематурия более 50 эритроцитов в поле зрения также ассоциировалась с быстрым развитием ХПН (рис.3Б). Почечная выживаемость у этих больных через 15 и 20 лет составила $58,1 \pm 19,0\%$ и 0% , в то время как у больных с

уровнем гематурии менее 50 эритроцитов в поле зрения соответственно $89,9 \pm 7,3\%$, $78,7 \pm 12,2\%$ ($p=0,001$).

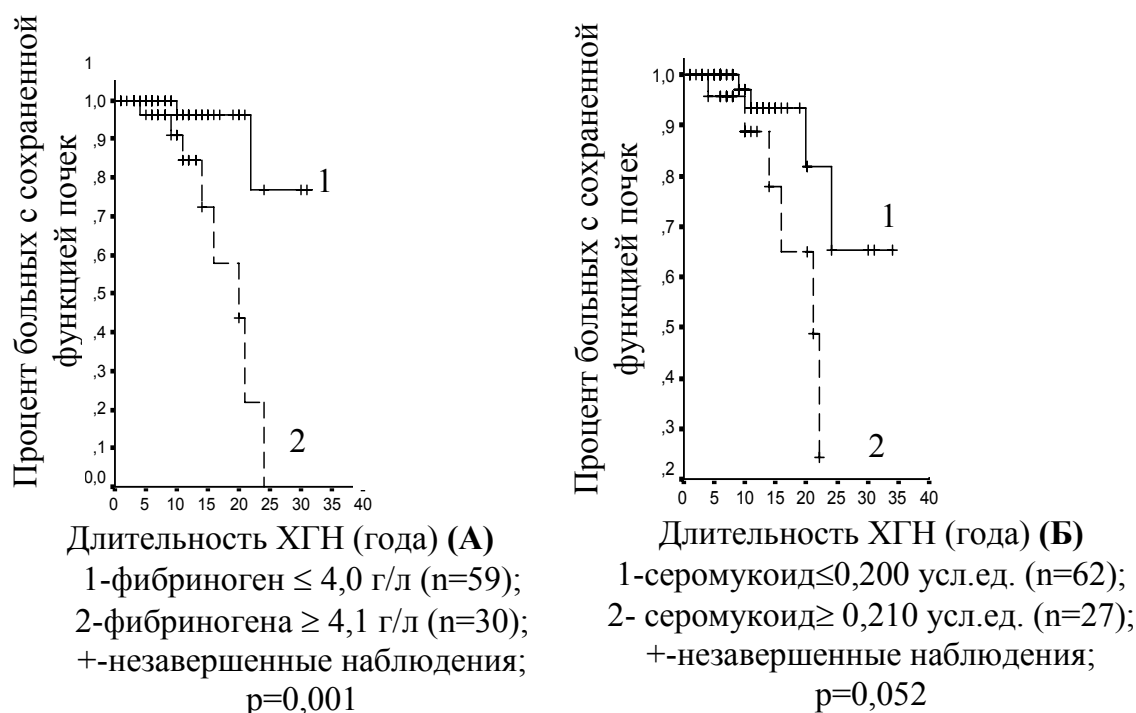
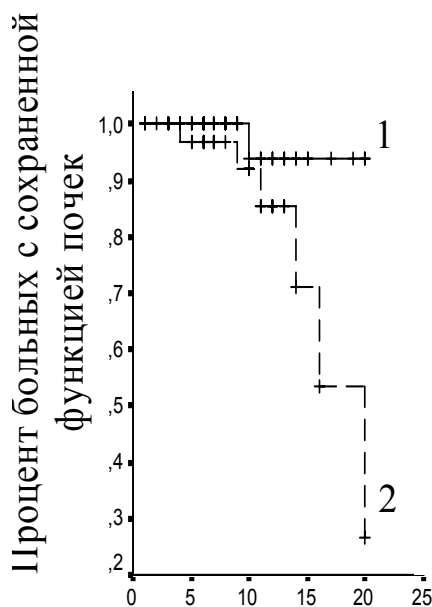


Рис. 4. Влияние уровня фибриногена (А) и серомукоида (Б) на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

Значимо влияли на почечный прогноз уровень фибриногена и серомукоида. При уровне фибриногена не превышающем $4,0$ г/л и более $4,0$ г/л (рис.4А) через 20 лет функция почек была сохранена соответственно у $96,3 \pm 3,6\%$ и $43,5 \pm 17,8\%$ пациентов ($p=0,001$). У больных с уровнем серомукоида не превышавшим $0,200$ усл. ед. и более $0,200$ усл.ед. через 22 года функция почек была сохранена соответственно в $81,8 \pm 11,6\%$ и $24,3 \pm 19,5\%$ наблюдений ($p=0,033$). Существенное различие в функциональном состоянии почек при повышенном уровне фибриногена и серомукоида появилось после 10 лет течения заболевания.

Почечный прогноз значительно ухудшался у больных с ИМС при повышении уровня IgA более $2,5$ г/л и IgM более $1,2$ г/л. Через 20 лет функция почек у больных с нормальным уровнем IgA (рис.5А) была сохранена у и $93,8 \pm 6,1\%$, а при повышении его уровня - у $26,7 \pm 21,1\%$ пациентов ($p=0,049$). У больных с уровнем IgM не превышавшим $1,2$ г/л (рис.5Б) через 20 лет функция

почек была сохранена у 100%, а при уровне более 1,2 г/л – у $67,9 \pm 11,8\%$ пациентов. Существенные различия в функциональном состоянии почек также начались после 10 лет течения заболевания.

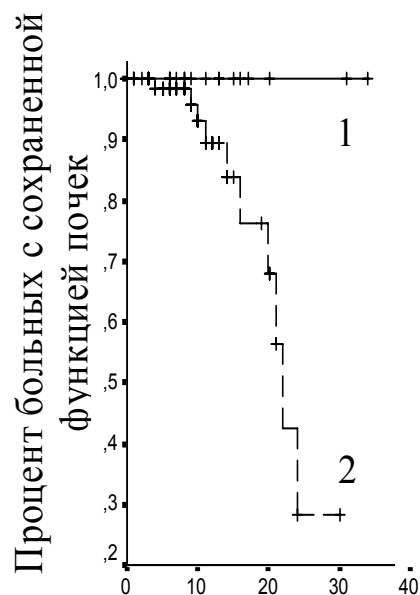


Длительность ХГН (года) А

1-IgA \leq 2,5 (n=48); 2-IgA \geq 2,6 (n=33);

+/- незавершенные наблюдения;

p=0,049



Длительность ХГН (года) Б

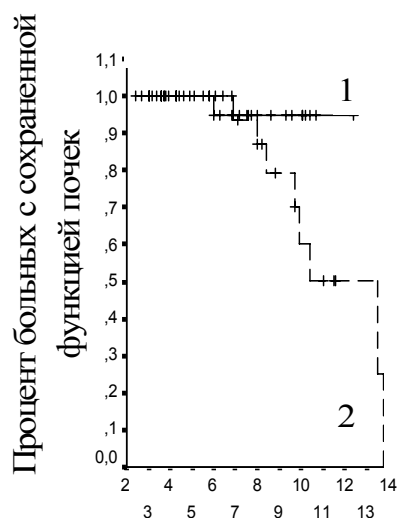
1-IgM \leq 1,2 (n=19); 2-IgM \geq 1,3 (n=70);

+/- незавершенные наблюдения;

p=0,052

Рис.5. Влияние уровня IgA и IgM на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

Влияние морфологических изменений на почечный прогноз оценено у 61 пациента со сроками наблюдения после нефробиопсии более 2 лет. В первые 10 лет после нефробиопсии различия в функциональном состоянии почек у больных с различными значениями ИГА и ИС не выявлено. В последующем высокие показатели ИГА и ИС оказывали негативное влияние на почечный прогноз. Так у больных с ИГА интерстиция \leq 2 баллов через 12 лет функция почек была сохранена в $94,7 \pm 5,1\%$ наблюдений (рис.6А), а при ИГА интерстиция \geq 3 балла – только у $25,1 \pm 19,3\%$ ($p=0,036$). При общем ИС \leq 7 баллов через 12 лет после нефробиопсии функция почек была сохранена у $82,5 \pm 11,5\%$ больных, в то время как при ИС \geq 8 баллов – только у $34,6 \pm 18,4\%$ ($p=0,020$) (рис. 6Б).



Длительность ХГН (годы) после проведения нефробиопсии **А**

1 – ИГАи ≤ 2 баллов (n=30);

2 – ИГАи ≥ 3 баллов (n=32);

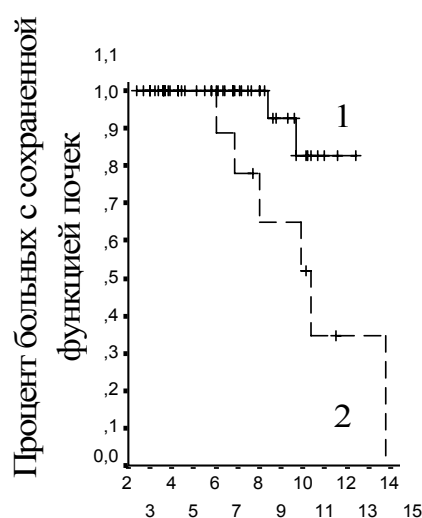
+ -незаконченные наблюдения; $p=0,117$

При длительности >6 лет

1 – ИГАи ≤ 2 баллов (n=16);

2 – ИГАи ≥ 3 баллов (n=19);

$p=0,036$



Длительность ХГН (годы) после проведения нефробиопсии **Б**

1 – ИСо ≤ 7 баллов (n=44);

2 – ИСо ≥ 8 баллов (n=17);

+ -незаконченные наблюдения;

$p=0,02$:

Рис. 6. Влияние значений индекса гистологической активности интерстиция (А) и индекса склероза (общего) (Б) на почечную выживаемость у больных МПГН с ИМС

Многофакторный анализ подтвердил достоверное влияние возраста на момент начала заболевания, выраженности протеинурии и гематурии, уровня серомукоида и фибриногена выраженности гистологической активности (общий ИГА, ИГА клубочков) и склероза (общий ИС, ИС интерстиция) на почечный прогноз у больных МПГН с ИМС.

Влияние иммуносупрессивной терапии на почечную выживаемость у больных мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом

Для исследования влияния ИСТ на почечную выживаемость мы сравнили течение ХГН при воздействии значимых факторов прогрессирования ХГН у больных, получавших и не получавших ИСТ.

В исследуемую группу включили 21 пациента получавших ИСТ с длительностью наблюдения после нефробиопсии не менее 2 лет. Из

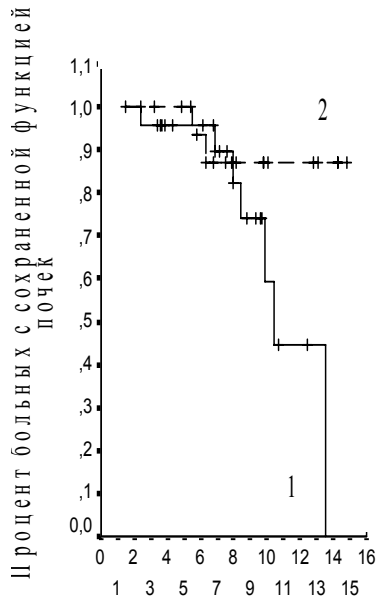
исследования были исключены больные, у которых исходно сниженная КФ не восстановилась в процессе лечения. Группы сравнения были представлены больными без ИСТ, которые наблюдались после нефробиопсии не менее 2 лет. При изучении влияния ИСТ при воздействии отдельных факторов прогрессирования заболевания группы сравнения формировались с учетом поставленных задач.

Данные монофакторного анализа показали достоверное благоприятное влияние ИСТ на почечную выживаемость у больных с повышенным уровнем протеинурии и гематурии (рис. 7).

У пациентов с уровнем протеинурии 0,5 г/л и выше (n=24) в сроки 10 и 14 лет функция почек была сохранена соответственно у $44,5 \pm 17,7\%$ и 0% пациентов (рис.7А), в то время как у леченных больных (n=21) – соответственно у $87,1 \pm 8,6\%$ и $87,1 \pm 8,6\%$. Обращал на себя внимание факт, что достоверные различия в почечной выживаемости в сравниваемых группах начались после 6,5 лет наблюдения ($p=0,008$).

У больных без лечения с гематурией ≥ 20 эритроцитов в поле зрения (n=29) в сроки 10 и 12 лет функция почек была сохранена у $64,1 \pm 14,7\%$ и $32,1 \pm 23,8\%$ больных, а в группе получавших ИСТ (n=19) (рис. 7Б) – соответственно в $86,2 \pm 9,1\%$ и $86,2 \pm 9,1\%$. При наблюдении более 6 лет эта разница была достоверной ($p=0,018$).

ИСТ увеличивала почечную выживаемость у больных с повышенным уровнем серомукоида и фибриногена (рис. 8).



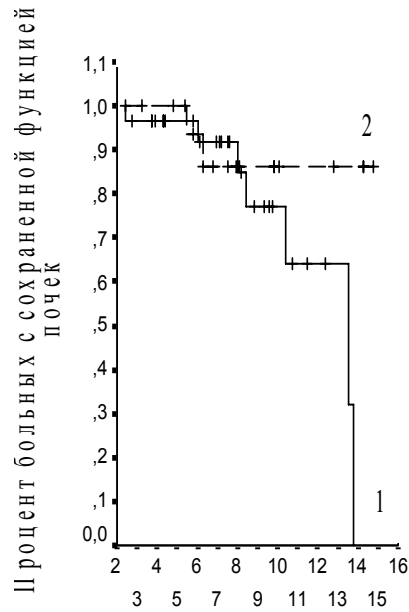
Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **А**

1-больные без лечения (n=24);

2 –больные с ИСТ (n=21);

+незавершенные наблюдения; р=0,088

При наблюдении 6,5 и более лет у больных без лечения (n=17) и с лечением (n=12) р=0,008



Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **Б**

1-больные без лечения (n=29);

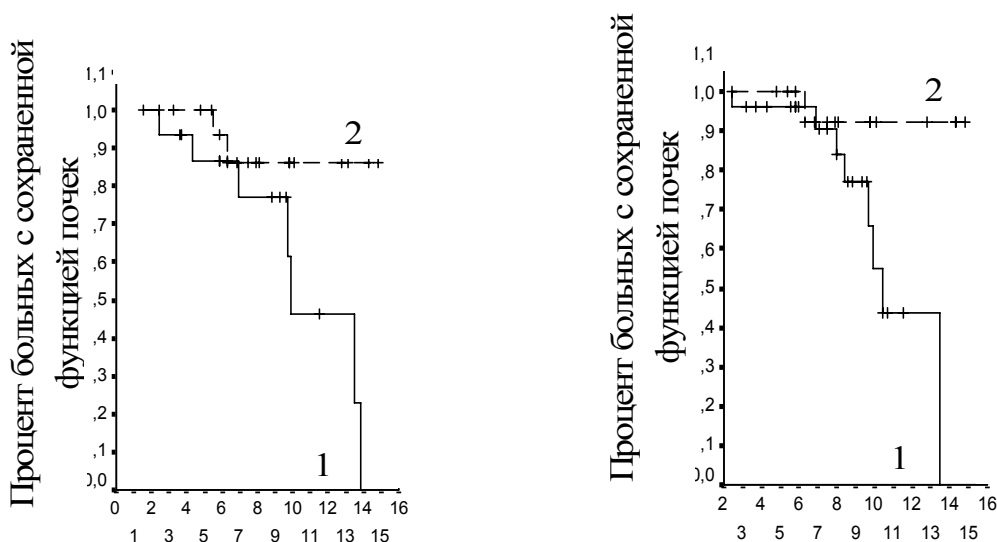
2 –больные с ИСТ (n=19);

+незавершенные наблюдения; р=0,139

При наблюдении 6,5 и более лет у больных без лечения (n=18) и с лечением (n=11) р=0,018

Рис. 7. Почечная выживаемость у больных МПГН с ИМС получавших ИСТ и нелеченных с уровнем протеинурии $\geq 0,5$ г/л (А) и гематурией более 20 эритроцитов в поле зрения (Б)

У пациентов с повышенным уровнем серомукоида получавших ИСТ (n=20) в сроки 10 и 14 лет, функция почек была сохранена в $86,2 \pm 9,1\%$ наблюдений (рис.8А), в то время как у пациентов без лечения с уровнем серомукоида $>0,200$ усл. ед. (n=16) в эти сроки нормальная КФ имела место в $46,2 \pm 18,3$ и 0% наблюдений (р=0,039). У больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, не получавших ИСТ (n=25) выживаемость в сроки 10 и 14 лет составила $54,9 \pm 15,1\%$ и 0% (рис.8Б), в то время как у больных с уровнем фибриногена $\geq 3,7$ г/л, получавших ИСТ (n=17) - $92,3 \pm 7,4\%$ (р=0,034).



Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **А**

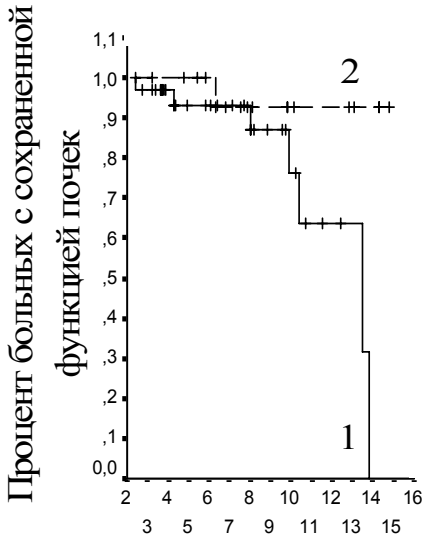
1 – без лечения серомукоид $>0,200$ усл.ед. (n=16);
2 – с лечением серомукоид $>0,200$ усл.ед. (n=20);
+ - незаконченные наблюдения; $p=0,039$

Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **Б**

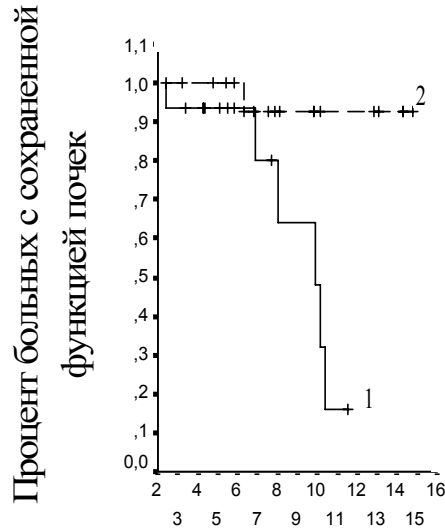
1-без лечения фибриноген $\geq 3,7$ г/л (n=25); 2 – с лечением фибриноген $\geq 3,7$ г/л (n=17);
+ - незаконченные наблюдения; $p=0,034$

Рис. 8. Почечная выживаемость у больных МПГН с ИМС, получавших ИСТ и без лечения с повышенным уровнем серомукоида (А) и фибриногена (Б)

Выявлено положительное влияние ИСТ на почечную выживаемость у больных с выраженной гистологической активностью и нефросклерозом (рис.9). У пациентов с общим ИГА ≥ 21 балла, получавших ИСТ (n=19), в сроки 10 и 14 лет функция почек была сохранена в $92,9 \pm 6,9\%$ наблюдений (рис.9А), а у больных без лечения (n=35) - соответственно в $76,2 \pm 12,1\%$ и 0% случаев ($p=0,040$). У нелеченных пациентов с общим ИС ≥ 8 баллов (n=15) в сроки 10 и 12 лет почечная выживаемость составила $32,0 \pm 18,3$ и $16,0 \pm 14,5\%$ (рис.9Б), в у больных получавших ИСТ- $92,7 \pm 6,9\%$ ($p=0,006$). Данные многофакторного анализа подтвердили значимое положительное влияние ИСТ на почечный прогноз ($p=0,011$).



Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **А**
 1 - без лечения с уровнем ИГА ≥ 21 балла (n=35);
 2 - с лечением (n=19);
 + - незаконченные наблюдения; p=0,040



Длительность наблюдения после нефробиопсии (годы) **Б**
 1 - без лечения с уровнем ИС ≥ 8 баллов (n=15);
 2 - с лечением (n=19);
 + - незаконченные наблюдения; p=0,006

Рис. 9. Почечная выживаемость у леченных больных и не получавших ИСТ с уровнем общего ИГА ≥ 21 балла (А) и уровнем общего ИС ≥ 8 баллов (Б).

Циклофосфамид и сократительная функция миокарда

Кардиотоксичность - нечастое, но потенциально серьезное осложнение высокодозовой химиотерапии (Morandi P. et al., 2005).

Для уточнения влияния ЦФ на сократительную способность миокарда в динамике проведено исследование УО, МОК, СИ и ФВ у 21 пациентов с ХГН, получавших ЦФ. 12 женщин и 9 мужчин в возрасте на момент начала заболевания от 8 до 48 лет ($23,5 \pm 10,5$). В зависимости от исходной НДЦФ были объединены в 3 группы: менее 100 мг/кг ($55,2 \pm 5,5$), 100-199 мг/кг ($131,5 \pm 7,8$) и 200 мг/кг ($308,1 \pm 16,0$). УО, МОК, СИ и ФВ определяли исходно, через 24 часа и через 2 - 4 недели после введения ЦФ. Воздействие ЦФ на сократительную функцию сердца оценивали либо после в/в ежедневного введения

(НДЦФ=15,8±1,7 (9,2-30,8) мг/кг массы; n=14), либо после в/в «пульсов» ЦФ 8,9-13,7 мг/кг массы (12,0±0,4; n=43).

Различий в исходных показателях между 1, 2 и 3 группами получено не было: УО был соответственно 53,0±4,1, 61,3±8,5 и 61,3±9,8 мл, МОК – соответственно 3,89±0,26, 4,36±0,56 и 4,14±0,66 л/мин; ФВ – соответственно 70,6±0,6%, 71,3±0,8% и 69,6±0,8%; СИ – соответственно 2,2±0,16, 2,34±0,32 и 2,30±0,38 л/мин/м². Введение ЦФ не влияло на сократительную функцию сердца. Так, у всех 21 больных исходно, через 24 часа и через 2 - 4 недели после введения ЦФ УО был соответственно 56,5±3,5, 54,1±3,3 и 54,7±4,9 мл; МОК – соответственно 4,05±0,23, 4,01±0,24 и 3,91±0,31 л/мин; ФВ – соответственно 70,7±0,4%, 70,5±0,4% и 70,6±0,5%; СИ – соответственно 2,27±0,14, 2,21±0,14 и 2,18±0,19 л/мин/м².

Таким образом, полученные данные не выявили достоверного токсического действия ЦФ на сократительную функцию сердца.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития ХПН у 89 больных с естественным течением МПГН с ИМС связан с длительной персистенцией мочевого синдрома (протеинурия $\geq 0,5$ г/л, гематурия ≥ 50 эритроцитов в поле зрения), его повторными рецидивами, возрастом больных старше 35 лет в момент начала заболевания, повышением уровня серомукоида ($\geq 0,210$ усл.ед.), фибриногена ($\geq 4,0$ г/л), IgA ($\geq 2,6$ г/л) и IgM ($\geq 1,3$ г/л) и проявляется после 6-10 лет течения заболевания.
2. Активность воспалительного процесса (общий ИГА ≥ 16 , ИГА интерстиция ≥ 3 баллов) и выраженность склеротических процессов (общий ИС ≥ 8 баллов, ИС клубочков ≥ 3 баллов) в почке у 62 пациентов с МПГН с ИМС

негативно влияли на почечную выживаемость при естественном течении заболевания.

3. Иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами и ЦФ у 21 больного МПГН с ИМС улучшала почечную выживаемость при наличии признаков активности ХГН: протеинурии $\geq 0,5$ г/л, гематурии ≥ 50 эритроцитов в поле зрения, повышении уровня серомукоида ($\geq 0,210$ усл.ед.), фибриногена ($\geq 4,0$ г/л), повышении общего ИГА ≥ 21 балла и при наличии склеротических процессов в почке (общий ИС ≥ 8 баллов).
4. Положительный эффект на почечную выживаемость от иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и ЦФ у больных МПГН с ИМС проявляется через 6-8 лет течения ХГН.
5. Иммуносупрессивная терапия ЦФ у больных МПГН с ИМС не оказывала значимого влияния на сократительную функцию сердца у пациентов с различными накопленными дозами препарата (в том числе и более 200 мг/кг).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии протеинурии более 0,4 г/л гематурии более 20 эритроцитов в поле зрения у больных с изолированным мочевым синдромом необходимо определить уровень серомукоида, фибриногена, иммуноглобулинов, титр комплемента крови и при наличии повышенных показателей выполнить чрезкожную нефробиопсию.
2. При выявлении МПГН и подтверждении признаков активности по данным лабораторных показателей и морфологического исследования (мезангиальная пролиферация в клубочках, дистрофические изменения в канальцах, лимфоцитарные инфильтраты в интерстиции) больным показано назначение ИСТ глюкокортикоидами и ЦФ.
3. В фазу индукции ремиссии глюкокортикоиды целесообразно применять per os в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 6-8 недель с последующей постепенной

отменой, а ЦФ - внутривенно: ежедневно или через день в дозе 200 мг (2-3 мг/кг массы) в течение 1,5-2-х месяцев.

4. Поддерживающую терапию необходимо проводить ЦФ в виде в/в «пульс-терапии» 0,6-0,8-1,0 г вначале ежемесячно, а затем 1 раз в 2-3 месяца на протяжении 2-х лет. Критерием достижения ремиссии является снижение протеинурии менее 0,4 г/л и гематурии менее 20 эритроцитов в поле зрения.
5. При наличии признаков активности ХГН после 2-х лет поддерживающей терапии ЦФ (протеинурия более 0,5 г/л, повышение уровня серомукоида, фибриногена, IgA, IgM,) больному показана повторная нефробиопсия. В случае выявления морфологических признаков активности заболевания лечение ЦФ необходимо продолжить еще в течение года.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Батанина Н.Ю. Влияние обострений на почечную выживаемость у больных с мезангиопролиферативным гломерулонефритом с изолированным синдромом / Н.Ю. Батанина, В.Л. Думан // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях ЦГБ № 6 г. Екатеринбурга: сб.научных статей; под ред.А.Н.Андреева .- Екатеринбург, 2005 .- С.40-44.
2. Батанина Н.Ю. Показатели иммунного воспаления и почечная выживаемость при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом / Н.Ю. Батанина, В.Л. Думан // Перспективные направления развития современных медицинских технологий диагностики и лечения в условиях центральной городской больницы № 6 г.Екатеринбурга: сб.научных статей; под ред. А.Н.Андреева .- Екатеринбург, 2005 .- С.45-49.
3. Батанина Н.Ю. Влияние некоторых клинико-лабораторных показателей на течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным

мочевым синдромом / Н.Ю. Батанина, В.Л. Думан // VI съезд научного общества нефрологов России: Сборник тезисов .- М., 2005 .- С.62-63.

4. Батанина Н.Ю. Влияние морфологических изменений на течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / Н.Ю. Батанина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 60 межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов.- Екатеринбург,2005.-С.37-38.
5. Думан В.Л. Факторы, влияющие на прогноз при хроническом гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Н.Ю. Батанина // Госпитальный вестник .- 2005 .- №3 .- С.42-47.
6. Думан В.Л. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Е.М. Шилов, Н.Ю. Батанина, Н.Б. Крохина // Нефрология.-2008.-Том 12, №1.-С.29-35.
7. Батанина Н.Ю. Факторы прогрессирования мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / Н.Ю. Батанина, В.Л. Думан // Нефрологический семинар 2006: Сб.Тр. XIV ежегодного нефрологического семинара .- СПб, 2006 .- С.35-37.
8. Думан В.Л. Течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Н.Ю. Батанина // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования: сб. научных статей; под ред. А.Н. Андреева .- Екатеринбург, 2008 .- С.54-59.
9. Думан В.Л. Хронический гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом: течение и прогноз / В.Л. Думан, Н.Ю. Батанина, Н.Б. Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки .- 2008 .- Том 21, №3 .- С.71-75.
10. Думан В.Л. Циклофосфамид и насосная функция сердца / В.Л. Думан, А.А. Траценко, Н.Ю. Батанина // Нефрологический семинар 2006: Сб.Тр. XIV ежегодного нефрологического семинара .- СПб, 2006 .- С.64-66.

11. Батанина Н.Ю. Клинико-морфологические корреляции при мезангиопролиферативном гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом / Н.Ю. Батанина, В.Л. Думан, Н.Б. Крохина // Нефрология .- 2009 .- Том 13, №3 .- С.78.
12. Думан В.Л. Влияние иммуносупрессивной терапии на течение мезангиопролиферативного гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / В.Л. Думан, Н.Ю. Батанина // Нефрология .- 2009 .- Том 13, №3 .- С.80.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

ГН - гломерулонефрит

ИГА - индекс гистологической активности

ИМС - изолированный мочевого синдром

ИСТ - иммуносупрессивная терапия

ИС - индекс склероза

КФ - клубочковая фильтрация

МОК - минутный объем крови

МППГН - мезангиопролиферативный гломерулонефрит

ОНС - острый нефритический синдром

СИ - сердечный индекс

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТИК - тубулоинтерстициальный компонент

УО - ударный объем

ФВ - фракция выброса

ХГН - хронический гломерулонефрит

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЦФ - циклофосфамид

Ig - иммуноглобулин

Батанина Наталья Юрьевна

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕЗАНГИОПРОЛИФЕРАТИВНОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ И
ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ПОЧЕЧНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И
СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА

14.00.05 – внутренние болезни
14.00.48- нефрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук