

С.И.Рябов, И.А.Ракитянская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, лечение, глюкокортикоиды, цитостатики.

Несмотря на большое количество работ по лечению больных хроническим гломерулонефритом, данный вопрос остается крайне актуальным и в значительной мере спорным до настоящего времени. Это связано прежде всего с отсутствием большого прогресса в таком направлении. Надо помнить, что данное заболевание в принципе не излечимо. Задача врача - добиться максимального замедления прогрессирования процесса, и следовательно, отдалить срок развития почечной недостаточности.

Обсуждая вопросы лечения, необходимо указать на 3 возможных требования к больным - соблюдение режима жизни, выполнение определенных диетических рекомендаций и, при необходимости, проведение длительного медикаментозного лечения.

Что касается режима жизни, то здесь определенные ограничения вводятся только для больных с наличием вторичной гипертензии и при нефротическом синдроме. Повышение артериального давления естественно должно вести к ограничению трудовой активности пациента и, прежде всего, к исключению ночных рабочих смен.

При наличии нефротического синдрома больные обычно бывают не трудоспособны и часто им рекомендуется стационарное лечение. В случае наличия только изменений со стороны мочи пациенту, как и всем больным гломерулонефритом, рекомендуется избегать простудных заболеваний. Что касается диеты, то всем больным, независимо от морфологической формы заболевания и клинических проявлений, необходимо ограничить потребление белка (до 0,6-0,8 г /сут на кг массы

тела). При этом категорически запрещаются различные грибные блюда, так как еще в начале века было показано их отрицательное действие на больных с заболеваниями почек. Кроме того, всем пациентам, особенно при вторичной гипертензии необходимо несколько ограничить потребление соли до 8-10 г/сут.

Медикаментозное лечение бывает симптоматическое и патогенетическое. Первое включает гипотензивные и мочегонные средства. Хотелось бы только подчеркнуть, что повышение артериального давления всегда указывает на прогрессирование заболевания. У больных же мезангио-пролиферативным гломерулонефритом - стойкое повышение артериального давления обычно встречается в стадии склерозирования. Из всех гипотензивных препаратов наибольшее распространение в настоящее время получили ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - каптолен (каптоприл) и его аналоги. Препарат удобен тем, что он не только снижает системное артериальное давление, но и уменьшает внутривенечковую гипертензию. Поэтому он замедляет прогрессирование гломерулонефрита и отдалит время развития почечной недостаточности. Показано, что препараты данной группы эффективнее антагонистов кальция.

К симптоматическим средствам лечения можно отнести также антикоагулянты и антиагреганты, которые могут быть рекомендованы при спокойном течении процесса, вне периода обострения.

Касаясь патогенетической терапии, необходимо указать на цитостатики и глюкокортикоиды. Относительно цитостатиков можно отметить, что наиболее эффективными являются циклофосфан (циклофосфамид) и хлорамбуцил (хлорбутин). В то же время азатиоприн не может быть использован в терапии как препарат, обладающий большим количеством побочных действий и совершенно не

эффективный в отношении основного процесса. Касаясь дозировки используемых препаратов, то лечение лучше начинать с внутривенного введения, в частности, циклофосфан рекомендуется в дозе 200 мг ежедневно в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием (циклофосфамид) в той же дозировке. Такое лечение продолжается до 1 мес, после чего, в случае положительной клинической и лабораторной динамики (т.е. уменьшении суточной протеинурии не менее чем в 2 раза, а в разовых порциях мочи содержание белка должно уменьшиться в 10 раз с одновременным снижением эритроцитурии в 8-10 раз) дозу препарата снижают в 2 раза и продолжают такое лечение еще в течение 1-2 мес, после чего дозу вновь снижают уже до 20-25 мг/сут и оставляют ее в течение года. При сохранении положительного эффекта указанную дозу рекомендуется принимать еще 1 год. При развитии полной ремиссии препарат принимается через день. Следовательно, весь курс лечения должен продолжаться не менее 2 лет. Одновременно необходимо следить за артериальным давлением, составом периферической крови, в случае необходимости прибегая к их коррекции.

Приблизительно такой же схемы лечения придерживается М.Я.Ратнер [3]. С другой стороны, И.Е.Тареева и соавт. [2,7] в случае быстрого прогрессирования рекомендуют использовать сверхбольшие дозы, до 1000 мг циклофосфамида в сутки, указывая в то же время на возможность частых септических осложнений, которые могут быть причиной смерти больных.

Кроме того, необходимо помнить, что циклофосфан довольно часто приводит к ухудшению функции печени и почек [5]. Поэтому данный препарат можно использовать только при нормальной скорости клубочковой фильтрации, и, тем более, при нормальных уровнях креатинина сыворотки крови (табл.1).

Таблица 1
Изменение функции почек при разных вариантах лечения больных гломерулонефритом (в %)

Терапия	Функция не менялась	Функция	
		улучшалась	ухудшалась
Кортикостероиды	59,3	30,2	10,5
Цитостатики	63,2	8,4***	28,4**
Цитостатики+ кортикостероиды	65,4	8,1**	26,5*

* $p < 0,005$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Наконец, применение циклофосфана, как и других цитостатиков, приводит к развитию азоспермии почти у трети молодых людей, что, естественно, учащается в случае использования сверхвысоких доз. Поэтому можно прийти к выводу, что данный препарат допустимо назначать только в разумных дозах и обычно по строгим показаниям, как правило, в случаях наличия противопоказаний к применению глюкокортикоидов.

Хлорамбуцил может использоваться в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки по тем же показаниям, что и циклофосфан, имея те же ограничения. Но этот препарат необходимо назначать также длительно. Мы, правда, последние годы не применяем хлорамбуцил ввиду его малой эффективности.

Глюкокортикоиды, прежде всего преднизолон, реже метилпреднизолон, в настоящее время наиболее широко применяются в терапии гломерулонефритов. В то же время, дексаметазон оказывается полностью неэффективным у данной категории больных.

Такую терапию также целесообразно начинать с внутривенного введения препарата. С учетом массы больного рекомендуется вводить по 300-500 мг/сут в первые 3-5 дней с последующим переходом на пероральные дозы, снижая суточный прием сразу в 4-6 раз (с 300 до 80 - 60 мг/сут). Данную дозу используют в течение месяца, после чего постепенно снижают до 40-50 мг/сут, сохраняя ее до полугода и, в случае полной ремиссии, опять медленно уменьшают до 20 - 30 мг/сут. Эту дозу сохраняют в течение года. Если ремиссия сохраняется, то суточный прием препарата можно ограничить 20 мг через день в течение всего второго года, после чего обсуждается вопрос о продолжении лечения или постепенной отмене препарата. Для уменьшения побочных эффектов от длительного употребления глюкокортикоидов можно рекомендовать дробный прием (в случае больших доз) или прием препарата в двойной дозе через день.

Характерно, что при достижении хорошего клинического эффекта побочные проявления оказываются крайне слабыми или вообще отсутствуют.

Необходимо также отметить, что первые клинические признаки улучшения обычно выявляются через 3-4 нед (снижается протеинурия и эритроцитурия, уменьшаются отеки). Поэтому уже через 1-2 мес становится ясной целесообразность проведения дальнейшего лечения.

Глюкокортикоиды вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с цитостатиками и, главное, почти не оказывают отрицательного влияния на функцию почек. При быстро прогрессирующей

Т а б л и ц а 2

Эффективность отдельных видов лечения обострений при разной активности течения хронического гломерулонефрита (в %)

Морфологическая форма гломерулонефрита	Течение							
	с ремиссиями 5-10 лет (I тип)				с частыми и непрекращающимися рецидивами (III тип)			
	Глюкокортикоидная терапия	Цитостатики, антиагреганты, антикоагулянты и цитостатики	Глюкокортикоидная терапия и цитостатики	Симптоматическая терапия	Глюкокортикоидная терапия	Цитостатики, антиагреганты, антикоагулянты и цитостатики	Глюкокортикоидная терапия и цитостатики	Симптоматическая терапия
Мезангиопролиферативный	92	80		90	80	45		41
Мембранозно-пролиферативный	90	65,9	60	60	25	21	44	25
Мембранозный	70	53,3	80	90	39	35	12	64

форме гломерулонефрита можно прибегать к более активной пульстерапии глюкокортикоидами - до 6 введений преднизолона (или метипреда) в дозе до 1000 мг с последующим переходом на пероральный прием.

Иногда, для уменьшения побочных эффектов цитостатиков на периферическую кровь прибегают к их комбинации с преднизолоном, но, как показывает наш опыт, при этом также падает функция почек (см. табл.1).

В последние годы за рубежом получила распространение схема лечения, предложенная С. Ranticelli et al. [8]. Суть ее сводится к поочередному назначению глюкокортикоидов и цитостатиков. Лечение при этом проводится по следующей схеме - 3 сеанса пульстерапии метипредом по 1000 мг раз в сутки с последующим переходом на пероральный прием в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 27 дней. Таким образом, прием глюкокортикоидов проводится в течение месяца. В течение следующих 30 дней используется хлорбутин в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки. Далее вновь метипред на протяжении месяца и затем опять хлорбуцин. Весь курс лечения продолжается 6 мес. При рецидиве курс лечения повторяется. По мнению автора, данное лечение оказывается успешным у большинства больных.

Оценивая результаты лечения, необходимо учитывать тип течения гломерулонефрита [6]. В частности, при редких обострениях, как это обыч-

но наблюдается при мезангиопролиферативной форме, ближайшие и отдаленные результаты всегда лучше, чем в случаях с частыми обострениями и особенно при непрерывном рецидивировании (III тип течения). Последние два варианта наиболее типичны для больных мембранозно-пролиферативным и фокально-сегментарным гломерулонефритами. В частности, это положение хорошо иллюстрируется данными табл.2.

Но при проведении лечения врач всегда сталкивается с проблемой возможной резистентности больного к тому или иному препарату. Поэтому для выяснения данного вопроса у нас в институте разработан оригинальный метод определения чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам или цитостатикам *in vitro*. Существенно, что метод позволяет рассчитывать и необходимую для каждого пациента дозу. Мы исходили из принятой у нас концепции о ведущей роли лимфоидных клеток в повреждении почечных структур, что приводит к развитию гломерулонефрита [4]. После определения чувствительности к тому или иному препарату *in vitro* его уже назначают пациенту. При этом совпадение данных *in vitro* и *in vivo* крайне высоки (табл.3).

Однако у ряда больных определяется резистентность к обоим препаратам. Поэтому для повышения чувствительности рекомендуется прибегать к проведению 3-5 сеансов плазмафереза с последующим назначением 10-12 инъекций тималина или Т-активина. Плазмаферез проводится небольшими порциями, с забором до 500 мл крови. При этом мы рассчитываем на 2 возможных механизма - очищение стероидных рецепторов лимфоцитов от липопротеидов и удаление из плазмы Р-гликопротеина, который препятствует проникновению продуктов расщепления циклофосфана в лимфоидную клетку.

Т а б л и ц а 3

Частота совпадения данных индивидуальной чувствительности лимфоцитов *in vitro* к препаратам с клинико-лабораторным эффектом терапии

Препарат	Продолжительный эффект от проводимой терапии при назначении препаратов согласно данным <i>in vitro</i> , %	Совпадение дозы препарата, рассчитанной <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , %
Преднизолон	83	100
Циклофосфан	70	90

Тималин (Т-активин) обладает иммуномодулирующим действием, способствуя появлению новой популяции лимфоцитов, чувствительных к цитостатикам и стероидам.

Следовательно, весь цикл лечения сводится к проведению плазмафереза и назначению иммуномодулирующей терапии с последующим использованием глюкокортикоидов или, реже, цитостатиков. При этом в настоящее время мы обычно отдаем предпочтение глюкокортикоидам.

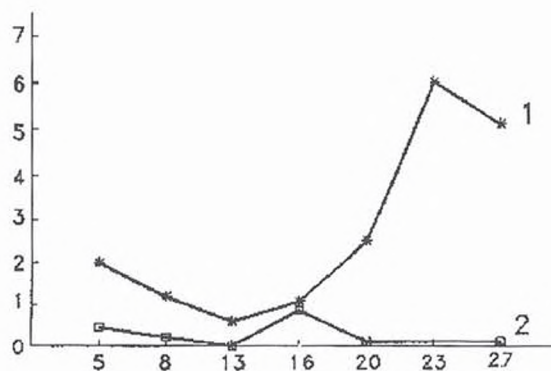
Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о механизме действия этих препаратов. Еще в 1981 г. появилось сообщение M.R.Posner et al. [9] о том, что у экспериментальных животных циклофосфан первоначально угнетает лимфопоэз, а затем приводит к его активации. Для выяснения этой проблемы были проведены специальные наблюдения за больными, лечеными преднизолоном. Все они распределились на группы с полной ремиссией и отсутствием таковой. В зависимости от полученного клинического эффекта от преднизолона были получены разные изменения динамики субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. В течение первых двух недель приема препарата динамика CD3 и CD5, CD4-хелперов, CD8-супрессоров, ранних CD1a лимфоцитов и TdT+ клеток имели однотипный характер: резкое уменьшение относительного и абсолютного содержания в крови CD4, CD8, CD1a и полное исчезновение TdT+ клеток. Далее через 3 нед при положительном эффекте от терапии преднизолоном увеличивалось содержание в крови зрелых CD3, CD5, CD4, но снижалось содержание CD8-супрессоров. При этом начинает увеличиваться уровень TdT+ клеток, превышая в 2 раза исходное значение к концу четвертой недели терапии, что вероятно, и обеспечивает успех лечения. Интересно отметить, что изменение CD1a-лимфоцитов носит циклический характер (исследования проводились каждые 3 дня): вслед за повышением наступает снижение и далее цикл повторяется. Вероятно, это связано с возможностью выхода CD1a-клеток в кровяное русло с последующей их дифференцировкой в зрелые формы.

При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном через 3 нед наблюдалось резкое увеличение CD8-супрессоров, уменьшение до минимальных значений CD4-хелперов, нулевые значения TdT-клеток и CD1a-лимфоцитов, что свидетельствует о полном истощении раннего звена лимфопоэза.

Следовательно, реально можно судить о возможном эффекте от лечения по динамике TdT+ клеток (стволовая клетка, ставшая уже на путь

дифференцировки в сторону лимфопоэза) в периферической крови - при ее увеличении наступает ремиссия, при отсутствии - повышения эффекта от проводимого лечения можно не ожидать (рисунок). Такая роль молодых лимфоидных клеток объясняется тем, что CD4-хелперы и молодые лимфоидные элементы обладают трофической функцией в отношении почечной ткани. Поэтому повышение уровня TdT+ клеток в периферической крови приводит к их миграции в почечную ткань, в результате чего и обеспечиваются процессы регенерации нефрона [1].

Таким образом, на сегодняшний день современные подходы к терапии гломерулонефрита желательно строить по следующему принципу - первоначально целесообразно определить чувствительность к лекарственным препаратам (если имеется для этого соответствующая иммунологическая лаборатория). При отсутствии такой возможности, можно сразу начинать с проведения 3-5 сеансов плазмафереза и назначения 10-12 инъекций тималина или Т-активина. Только после этого имеет смысл переходить к патогенетической терапии. В случае малейшего ухудшения функции почек желательно сразу начинать лечение с преднизолона по указанной выше схеме. При этом лечение должно быть длительным, до 1-2 лет даже при наличии ремиссии. При таком подходе удается добиться хороших результатов даже у больных с прогностически тяжелыми формами гломерулонефрита - типа мембранозно-пролиферативной или фокально-сегментарной.



Механизм действия преднизолона.

1 - динамика молодых TdT+ клеток у больных с положительным клинико-лабораторным эффектом; 2 - динамика тех же клеток у больных с отсутствием клинического эффекта.

По оси абсцисс - процентное содержание TdT+ лимфоцитов.

По оси ординат - дни от начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Рябов С.И., Ракитянская И.А. Кинетика субпопуляционного состава лимфоцитов в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии// Арх. пат.-1993.- Т.55, N1.- С. 62-64.
2. Милов Е.М., Краснова Г.Н., Иванов А.Л., Тареева И.Е. Новый метод лечения гломерулонефрита сверхвысокими дозами цитостатиков// Клини. мед. - 1995, N 3.- С. 56-59.
3. Ратнер М.Я.Терапия хронического гломерулонефрита//Врач.-1996 .- N 3.- С.1-4.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита//Тер. архив.-1995.- N 11.- С.33-37.
5. Рябов С.И., Ставская В.В. Изменение фильтрационной функции почек при лечении хронического гломерулонефрита//Тер. архив. -1995.- N 8.- С. 52-57.
6. Рябов С.И., Ставская В.В., Шевелева Л.А. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения хронического гломерулонефрита//Тер. архив.- 1990.- N 9.- С. 65-70.
7. Тареева И.Е., Гордовская Н.М., Гладских О.П. и др. Лечение хронического гломерулонефрита цитостатиками//Тер. архив. 1989.- N 6.- С. 9-14.
8. Panticelli C., Zuchelli P., Passarini P. et al. Methylprednisolon plus chlorambucil as compared with methylprednisolon alon for treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis// N. Engl. J. Med.- 1992.- Vol. 327, N 9. - P. 599 -603.
9. Posner M.R., Reinhez E. Lymphoid subpopulations of peripheral blood and spleen in untreated Hodgkin'sdisease // Cancer.- 1981.- Vol.48.- N 9.- P. 1170-1176.