

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН ОТДЕЛ НАУЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
ГНМБ**

«СОГЛАСОВАНО»

**Начальник отдела по координации
научно-исследовательской деятельности
МЗ РУз**

_____ Даминов Б.Т.

« ____ » _____ 2009 г

«УТВЕРЖДАЮ»

**Начальник главного управления
науки и учебных заведений МЗ РУз**

_____ Атаханов Ш.Э.

« ____ » _____ 2009 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Дата регистрации « ____ » _____

№ _____

Издается по проблеме: Внутренние
болезни

**Клинико-иммунологическая эффективность при
комбинированной пульс-терапии циклофосфаном и
метилпреднизолоном при различных морфологических формах
гломерулонефритов.**

Ташкент-2009

Основное учреждение разработчик:

Ташкентская Медицинская Академия Кафедра факультетской и госпитальной терапии, народной медицины и внутренних болезней для стоматологического факультета.

Составители:

Соискатель кафедры факультетской и госпитальной терапии, народной медицины и внутренних болезней для стоматологического факультета ТМА Хатамов Э.А.

Руководитель: д.м.н. профессор Латипова Н.С.

Рецензенты:

1. Зам. Директора по научной работе Республиканского специализированного Научного центра терапии и медицинской Реабилитации, д.м.н., профессор Абдуллаев Х.Х.

2. Доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, народной медицины и внутренних болезней для стоматологического факультета ТМА, к.м.н. Хасанов А.А.

Утверждено:

На кафедральном заседании кафедры факультетской и госпитальной терапии, народной медицины и внутренних болезней для стоматологического факультета ТМА. Протокол №__ от «__» _____ 2009 г.

Проблемной комиссии внутренних болезней ТМА
Протокол № 9 от 22 мая 2009 года.

Ученом совете «_____» _____ 2009 протокол № _____

Ученый секретарь _____ Подпись (печать)

Предназначено для использования в учебном процессе на кафедрах факультетской и госпитальной терапии, внутренних болезней Ташкентской Медицинской Академии

Согласно современным представлениям о патогенезе, для лечения хронических ГН используют препараты, воздействующие на иммунные и неиммунные механизмы прогрессирования болезни. Несмотря на активное внедрение в клинику новых лекарственных средств и их рациональных комбинаций, результаты лечения ГН остается одной из сложнейших задач нефрологии. Проблема борьбы с заболеванием, в большинстве случаев завершающимся уремией, имеет социальную значимость, и поиск возможностей продления жизни больных, не прибегая к гемодиализу и трансплантологии, по-прежнему актуален.

Один из способов изменения традиционной плановой патогенетической терапии ГН является использование интенсивной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. В последние 2 десятилетия такая методика введения препарата применяется и для лечения быстро прогрессирующего ГН и других его тяжелых форм (идиопатического и вторичного - при системной патологии). Данная процедура интенсивной терапии ГН принято называть пульс-терапией, которая представляет собой внутривенное капельное введение 500-1500 МП (или 1 г на 1 кв. метр поверхности тела) течение 20-40 мин. Несомненно, препаратом выбора для данной процедуры является метилпреднизолон (внутривенное введение преднизолона или других ГКС для пульс-терапии значительно уступает по эффективности). Вышеназванной дозировке препарат вводится в течение 3-4 дней (общая доза 3-4 г). Инфузия сверхвысоких доз циклофосфана в последние 12-14 лет по праву считается одним наиболее агрессивных методов лечения больных с СКВ и системным васкулитами. Ежемесячное применение циклофосфана в дозах $1\text{г}/\text{м}^2$ поверхности тела больного оказалась высокоэффективным при развитии быстро прогрессирующего люпус-нефрита с развитием нефротического синдрома. При назначении длительного курса циклофосфана достоверно снижается риск прогрессирования уремии и уменьшается частота обострений нефротического синдрома, появляется возможность для быстрого снижения

ежедневной дозы преднизолона, уменьшению клинической и иммунологической активности. Несомненно, перспективным считается комбинированная пульс-терапия метилпреднизолона и циклофосфана. Предложена следующая схема комбинации этих препаратов: в течение 3-х дней проводится пульс-терапия метилпреднизолона с добавлением циклофосфана во 2-й день. За годы применения пульс-терапии изменилась и показания к ее применению. Во-первых, пересмотрена концепция о применении этого метода только тогда, когда не помогают другие виды лечения. Выделена определенная категория больных (молодой возраст, быстро прогрессирующий люпус-нефрит, высокая иммунологическая активность), у которых данный способ должен использоваться при любом обострении. Для терапии ХГН с нефротическим синдромом этот метод в настоящее время применяют не так широко. Данное положение, вероятно связано с недостаточным изучением применения комбинированной иммуносупрессивной пульс-терапии у больных ХГН.

По современным представлениям, иммуновоспалительные механизмы играют большую роль в патогенезе пролиферативных (воспалительных) нефритов, к которым относят мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный ГН и волчаночный нефрит, и незначительную - при так называемых невоспалительных нефропатиях: в первую очередь мембранозной нефропатии, фокально-сегментарном гломерулоangiолинозе и фибропластическом ГН. По данным литературы комбинированная пульс-терапия применялась в основном при волчаночном нефрите, быстро прогрессирующем ГН, а также у небольшого количества больных ХГН, отличающихся резистентным к традиционным патогенетическим методам терапии, таким как ФСГГ. Применение комбинированной пульс-терапии при остальных морфологических формах ХГН фактически не освещено в литературе, хотя данная процедура заявила о себе как о эффективном методе вызывающей быструю ремиссию активности аутоиммунного процесса. В связи с этим назрела необходимость анализ

эффективности данного метода у больных ХГН с нефротическим синдромом при его различных морфологических формах.

Обследовано 146 больных различными формами ГН: 103 больных с идиопатическим ГН (48 женщин и 55 мужчин) и 43 (все женщины) – люпус-нефритом с нефротическим синдромом. Средний возраст больных составил 28.9 ± 2.59 . В качестве контроля обследовано 30 доноров из числа практически здоровых лиц соответствующего возраста (26.57 ± 2.46).

У обследованных больных, помимо общеклинических и биохимических анализов, проводили исследование иммунного статуса крови и функциональной активности лимфоцитов. Все больные ГН обследовались до начала патогенетической терапии, в конце стационарной терапии или после выписки амбулаторно (через 20-25 дней). Здоровые доноры (контроль) исследовали 1 раз. Диагноз ХГН устанавливали (клиническая классификация Тареевой И.Е) на основании жалоб, анамнеза, клинического осмотра больных и клинико-лабораторных данных. У больных ХГН с НС на фоне выраженных отеков лица, туловища, конечностей, вплоть до анасарки, наблюдались гипопроотеинемия, диспротеинемия (гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, гипер- α -2-глобулинемия, гипер- β -глобулинемия), гипер- β -липопротеидемия, гиперхолестеринемия, характерный мочевой осадок (гематурия, лимфоцитурия, цилиндрурия), протеинурия более 3.5 г/сут., гиперфибриногенемия, снижение уровня почечной фильтрации. В общем анализе крови наблюдалось повышение СОЭ.

В выборку не включены больные с признаками хронической почечной недостаточности: уровнем креатинина более 0.18 ммоль/л, клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин по данным суточной пробы Реберга (этот результат учитывался после достижения ремиссии), уменьшением размеров толщины почечной паренхимы по данным ультразвукового сканирования.

В результате морфологического анализа установлено, что у 54 больных установлены пролиферативные (воспалительные формы, с пролиферацией мезангиоцитов, эндотелиоцитов и др. клеток в почечном клубочке) формы

ХГН (40 –больных мезангиопролиферативным ГН (30 мужчин, 10-женщин), 14 больных мезангиокапиллярным ГН (8 – муж., 6-жен.)), у 49 больных непролиферативные формы (невоспалительные формы, без пролиферации мезангиоцитов и др. клеток в почечном клубочке) ХГН (30 -мембранозный ГН (20 муж., 10 – жен.), 14 – мезангиомембранозный ГН (10 муж., 4 – жен.), 5- фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз ГН (3 муж., 2-жен.), а также 43 больных с люпус-нефритом (все женщины). Анализ клинико-лабораторных показателей не выявил особой разницы в основных показателях нефротического синдрома (общий белок с фракциями, протеинурия суточная, содержание липидов крови), который является ведущим синдромом клинической активности нефритов. Для оценки иммунологического статуса использовали методы, рекомендованные Институтом Иммунологии Российской федерации. Проведено количественное исследование Т и В-лимфоцитов крови и их субпопуляций, иммунорегуляторных субпопуляций, естественных киллеров, фагоцитарной активности нейтрофилов, определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G, циркулирующих иммунных комплексов.

Клиническая эффективность пульс-терапии циклофосфаном у больных гломерулонефритами. 54 больных различными вариантами ПХГН с НС получали пульс-терапию циклофосфаном в дозе 1000 мг в сут в/в кап. на фоне терапии преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут. Курс терапии начинали в стационаре в 1-й же день поступления.

17 больных получали терапию циклофосфаном в дозе 1000 мг/сут в течение 1-й день, далее по 400 мг х 2 раза в нед. на фоне прима приема преднизолона 30-40 мг в сут. В конце стационарного курса терапии оценивали клиническую эффективность пульс-терапии циклофосфаном. В результате было выявлено, что к концу стационарного курса терапии наблюдалось увеличение уровня общего белка, но не до уровня контроля. Уровень альбуминов и глобулинов хотя и имел тенденцию к стабилизации, но уровня контроля не достиг. Из фракций глобулинов, кроме бетта-

глобулинов, нормализовались все. Уровень протеинурии снижался, но не до уровня контроля. Возрастал уровень клубочковой фильтрации.

Показатели общего анализа крови и канальцевой реабсорбции оставались неизменными. При анализе общего анализа крови обратило внимание снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, что характерно для терапии циклофосфаном.

Для того, чтобы сделать наиболее достоверные выводы о клинической эффективности пульс-терапии циклофосфаном во время стационарного курса терапии больных на 3 подгруппы: 1-ю составили 9 больных (52.9%) с полной клинической ремиссией НС, где уровень суточной протеинурии не превышал 1.5 г/сут., 2-ю – 4 больных (23.5%) с неполной ремиссией заболевания, где уровень суточной протеинурии составил 1.5-3 г/сут., при полном исчезновении отеков и нормализации диуреза, 3-ю – 4 больных (23.5%), у которых ремиссии НС не наблюдалось. Результаты терапии во 2-й группе считались успешными, но не могли приравняться к итогам терапии 1-й подгруппы, так как у этих больных оставался риск рецидива заболевания при отмене применяемой терапии.

Терапия циклофосфаном при ЛН с НС вызвала полную ремиссию заболевания у 5 больных (50%), у 3 (30%) – неполную и у 2 - (20%) ремиссии вызвать не удалось. Полную нормализацию всех лабораторных признаков ЛН с НС зарегистрировать не удалось до конца стационарного курса терапии: регистрировалось увеличение общего белка и альбуминов, снижение уровня глобулинов, γ -глобулинов, холестерина, β -ЛП и фибриногена; в общем анализе крови наблюдалось снижение гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов и СОЭ; уровень клубочковой фильтрации увеличился, канальцевая реабсорбция не изменялась, средние значения суточной протеинурии не достигли уровня, соответствующего полной ремиссии НС.

Терапию циклофосфаном при НХГН мы расценили как малоэффективную, так как лишь у 9 из 19 (47.4%) больных регистрировалась

неполная ремиссия заболевания, у 6 (31.6%) – ремиссии НС достигнуть не удалось. Ни у одного больного НХГН полная ремиссия НС не наблюдалась. Данное обстоятельство свидетельствует о неэффективности циклофосфана при НХГН, так как данная схема лечения не обеспечивала стойкую ремиссию НС. Применение циклофосфана также как в предыдущих группах приводило к снижению уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов.

Клиническая эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у больных гломерулонефритами. 30 больных различными вариантами ПХГН с НС получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в день в/в кап. в течение 3 дней, на фоне терапии преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут. Курс терапии начинали в стационаре в 1-й же день поступления.

В результате было выявлено, что к концу стационарного курса терапии наблюдалось увеличение уровня общего белка, но не до уровня контроля. Уровень альбуминов и глобулинов хотя и имел тенденцию к стабилизации, но уровня контроля не достиг. Из фракций глобулинов, кроме бетта-глобулинов, нормализовались все. Уровень протеинурии снижался, но не до уровня контроля. Возрастал уровень клубочковой фильтрации. Показатели общего анализа крови и канальцевой реабсорбции оставались неизменными. При анализе общего анализа крови обратило внимание снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов, что характерно для терапии циклофосфаном.

У 3 из 10 больных (30.0%) наблюдалась полная клиническая ремиссия НС, где уровень суточной протеинурии не превышал 1.5 г/сут., у 4 больных (40.0%) - неполная ремиссия заболевания, где уровень суточной протеинурии составил 1.5-3 г/сут., при полном исчезновении отеков и нормализации диуреза, 3 больных (30.0%), хотя и наблюдалась некоторое уменьшение отеков на фоне увеличения диуреза полной ремиссии НС не наблюдалось (суточная протеинурия >3.5 г/сут.).

Пульс-терапия метилпреднизолоном при ЛН с НС вызвала полную ремиссию заболевания у 4 больных (40%), у 3 (30%) – неполную и у 3 - (20%)

ремиссии вызвать не удалось. Полную нормализацию всех лабораторных признаков ЛН с НС зарегистрировать не удалось до конца стационарного курса терапии: регистрировалось увеличение общего белка и альбуминов, снижение уровня глобулинов, γ -глобулинов, холестерина, β -ЛП и фибриногена; в общем анализе крови наблюдалось увеличение уровня гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов и уменьшение СОЭ. Большинство этих показателей к концу стационарного курса терапии так и не достигли уровня контроля. Уровень клубочковой фильтрации увеличился, канальцевая реабсорбция не изменялась, средние значения суточной протеинурии не достигли уровня, соответствующего полной ремиссии НС.

Терапию метилпреднизолоном при НХГН мы также расценили как малоэффективную, так как лишь у 5 из 10 (50.0%) больных регистрировалась неполная ремиссия заболевания, у 5 (50.0%) – ремиссии НС достигнуть не удалось. Ни у одного больного НХГН полная ремиссия НС не наблюдалась. Данное обстоятельство свидетельствует о неэффективности пульс-терапии метилпреднизолоном при НХГН, так как данная схема лечения не обеспечивала полную ремиссию НС при ХГН. Показатели НС (общий белок, альбумин и его фракции, липиды, суточная протеинурия) представленные в таблице 4.6 свидетельствуют на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном не достигали значений контроля, что и явилось причиной неполной ремиссии НС в большинстве случаев.

Клиническая эффективность комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном у больных гломерулонефритами. 27 больных различными вариантами ПХГН с НС получали комбинированную пульс-терапию циклофосфаном и метилпреднизолоном по схеме: 1-й день - 1000 мг метилпреднизолона в/в кап., 2-й день – 1000 мг метилпреднизолона+1000 мг циклофосфана в/в кап., 3-й день 1000 мг метилпреднизолона в/в кап. на фоне терапии преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут. Курс терапии начинали в стационаре в 1-й же день поступления. Все дозы препаратов подобраны на основании данных литературы. Сравнение

клинико-лабораторных показателей между группами больных, составленных в зависимости от морфологических вариантов ГН до применения терапии, не выявил достоверных различий.

В результате было выявлено, что к концу стационарного курса терапии наблюдалась стабилизация всех критериев нефротического синдрома: увеличение уровня общего белка, альбуминов, снижение глобулинов и их фракций, нормализация уровня холестерина и бета-липопротеидов, суточной протеинурии, диуреза. Возрастал также уровень клубочковой фильтрации, но не до уровня контроля. Параметры общего анализа крови при этом не изменялись в отличие от пульсов циклофосфаном, где наблюдалось усугубление анемии, лейкопении, лимфопении или пульсов метилпреднизолоном, где за счет стимуляции костного мозга наблюдался лейкоцитоз.

Из 27 больных у 22 (81.48%) наблюдалась полная ремиссия НС, у 3 (11.11%) больных наблюдалась неполная ремиссия заболевания, у 2-х (7.41%) больных полной ремиссии заболевания не наблюдалось. Применение пульс-терапии в виде комбинации при ПХГН было эффективнее монопульсов метилпреднизолоном или циклофосфаном.

У больных ЛН с НС на фоне комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном также наблюдалась нормализация всех показателей нефротического синдрома: общего белка, альбуминов и глобулинов, холестерина, бета-липопротеидов, уровня суточной протеинурии, диуреза. Возрастал уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и СОЭ крови. Увеличение уровня клубочковой фильтрации было значительным, но и при этой форме ГН не достигал нормы.

В этой группе полной ремиссии НС на фоне комбинированной пульс-терапии мы наблюдали у 19 больных (82.6%) ЛН из 23, у 3 больных (13.04%) – неполную ремиссию НС, у 1 больного (4.35%)– ремиссии НС не было достигнуто. Данный результат является высокоэффективным и превосходит результаты достигнутые при монопульсах ГКС или цитостатиком.

У больных НПГН на фоне комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном отмечалось стабилизация всех показателей НС и при этом не отмечалось снижения уровня гемоглобина эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и др. показателей крови. Полная ремиссия на фоне комбинированной пульс-терапии мы наблюдали у 15 больных (82.6%) НПГН из 20, у 3 больных (13.04%) – неполную ремиссию НС, у 2 больных (4.35%)– ремиссии НС не было достигнуто. Данный результат является высокоэффективным и превосходит результаты достигнутые при монопульсах ГКС или цитостатиком, т.к. терапия НПГН является довольно трудно достигаемой задачей.

Исследование гуморального иммунитета в крови показало прежде всего значительное увеличение процентного содержания В-лимфоцитов в сравнении контролем. Циркулирующие иммунные комплексы в крови при нефротической форме ГН были выше значений контроля. Уровень фагоцитарной активности нейтрофилов был низким у больных нефротической форме ГН в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц.

Таким образом, проведенный анализ иммунного статуса больных отразил основные моменты аутоиммунного процесса в патогенезе нефротической формы ГН, проявляющегося в нарушении функции регуляторных звеньев иммунитета, создающие условия для бесконтрольной стимуляции В-системы, вследствие изменения соотношения функциональной активности Т-хелперов и Т-супрессоров, глубокой дисиммуноглобулинемией, неэффективностью системного (а также местного) фагоцитоза.

У больных с ВХГН, леченных циклофосфаном к концу исследования наблюдалось снижение общего процентного содержания лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов, в отличии от значений контроля. Наблюдалось также значительное снижение уровня Т-супрессоров в результате лечения циклофосфаном в сравнении с контролем и группой. Содержание Т-

хелперов снижалось ниже нормы, натуральных киллеров – до нормы. На фоне циклофосфана, содержание В-лимфоцитов хотя и значительно снижалось, но не до уровня контроля.

Состав иммуноглобулинов крови при лечении циклофосфаном менялся следующим образом: процентное содержание IgA и IgG снижалось, но до уровня контроля, возрастало, но не до уровня контроля и таковых 1-й группы, IgM - падало до уровня контроля. Терапия циклофосфаном значительной мере угнетала фагоцитарную активность нейтрофилов, что является немаловажным последствием терапии цитостатиками, т.к. является патогенетической основой для быстрого развития инфекционных осложнений иммуносупрессивной терапии. Уровень ЦИК группам падал до значения контроля.

Таким образом, отличительной стороной пульс-терапии лечение циклофосфаном при ВХГН является угнетение в одинаковой мере как клеточного так и гуморального иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

По данным исследования было выявлено тенденция к снижению общей реактивности организма, проявляющийся в угнетении СМЛ ПК. Этот показатель в процессе пульс-терапии циклофосфаном имел тенденцию к значительному угнетению. Уровень ФУМ-Л (выражающий активность хелперного звена иммунитета) не отличался от контрольных значений при ВГН, но к концу лечения циклофосфаном несколько снизился и был ниже контрольных значений. Содержание ФСМ-Л (показатель супрессорной активности) имело тенденцию к умеренному снижению. Содержание в крови ИЛ-2 было высоким до лечения и снизилось после пульс-терапии циклофосфаном.

Результаты пульс-терапии метилпреднизолоном показали, что кортикостероидотерапия не обладает выраженным угнетающим влиянием на иммунитет и препараты этой группы является слабыми

иммунодепрессантами. Клинический эффект кортикостероидов скорей всего связан с мощным противовоспалительным эффектом.

У больных ВХГН изменения на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном содержания СМЛ-ПК, ФУМ-Л, ФСМ-Л не наблюдалось. Отмечалось снижение уровня ИЛ-2 и сенсibilизации к АГ почек. Данное обстоятельство еще подтверждает мнение о том. Что 3-х дневная пульс-терапия метилпреднизолоном прежде всего обладает противовоспалительным действием и его антипролиферативное или иммуносупрессивное действие значительно уступает цитостатику циклофосфану.

У больных с ЛН также наблюдалось снижение СМЛ ПК,а также угнетения активности сывороточных лимфокинов (СМЛ-А),но изменения этих показателей при длительной терапии сандиммуном также стабилизировалось к 1-му месяцу и не менялось до конца курса. Уровень ФУМ-Л превышал норму при ЛН, но в дальнейшем в процессе лечения в сравнении с контролем снижался. ФСМ-Л имел тенденцию к значительному снижению до лечения, но в процессе лечения повышался, хотя уровня контроля не достиг. Содержание ИЛ-1 и ИЛ-2 также как и при ХГН был высок до лечения, которое снижалось с 1-го месяца лечения и держалось на этих значениях до конца наблюдения.

Таким образом, содержание в крови лимфокинов ФУМ-Л, отражающий активность хелперного звена, имело тенденцию к снижению под влиянием комбинированной пульс-терапии в отличии от ФСМ-Л (супрессорное звено), содержание которого не менялось до конца наблюдения при ХГН. При ЛН наблюдалось некоторое повышение уровня ФСМ-Л, хотя и не до контрольных значений.