**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

Реферат на тему:

**«ОСТРАЯ НЕФРОПАТИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕЙРИНА»**

**Пенза 2010**

**ПЛАН**

Введение

1. Эпидемиология
2. Этиология
3. Патогенез
4. Морфология
5. Диагностика
6. Лечение
7. Прогноз и перспективы
8. Неотложные мероприятия

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов кальцинейрина — циклоспорина, РК506 (такролимуса) — позволило радикально изменить судьбу пациентов — реципиентов органных трансплантатов (почки, сердца, печени), значительно увеличив продолжительность их жизни во многом за счет снижения риска возникновения свойственных другим цитостатикам нежелательных явлений и увеличения приверженности длительному лечению. Кроме того, в течение последних 15 лет значительно расширились показания к назначению ингибиторов кальцинейрина как для лечения системных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита), так и для лечения хронических заболеваний почек — стероидрезистентной формы болезни с минимальными изменениями у взрослых, первичного фокально-сегментарного гломерулосклероза, волчаночного нефрита.

Селективный механизм действия ингибиторов кальцинейрина, предопределяющий значительно меньший, чем у ранее применявшихся цитостатиков спектр возможных нежелательных явлений, заключается в специфическом и обратимом ингибировании СО- и С1-фаз клеточного цикла иммунокомпетентных Т-лимфоцитов, нарушении их дифференциации и пролиферации с одновременным угнетением синтеза и высвобождения интерлейкина-2. Циклоспорин А формирует комплекс с циклофилином. Этот комплекс подавляет активность кальцинейрина, что приводит к нарушению дефосфорилирования и перемещения в ядро ядерного фактора активированных Т-клеток, усиливающего транскрипцию и продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и других цитокинов, стимулирующих рост и пролиферацию Т- и В-клеток. Таким образом, циклоспорин А ингибирует продукцию ИЛ-2, что приводит к нарушению пролиферации и активации лимфоцитов.

Вместе с тем лечение ингибиторами кальцинейрина удается осуществлять далеко не у всех пациентов (даже при наличии абсолютных показаний) в связи с развитием некоторых нежелательных явлений, сопряженных с их использованием, одним из наиболее тяжелых среди которых является нефротоксическое поражение. Неблагоприятные почечные последствия иногда бывают, заметны уже при первой попытке применения циклоспорина или такролимуса и обусловливают отмену или существенное уменьшение дозы этих препаратов как у реципиентов органных трансплантатов, в том числе почечного, так и у пациентов, страдающих хроническими болезнями почек и/или системными заболеваниями.

**1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Точная распространенность острой циклоспориновой нефропатии не установлена, однако следует иметь в виду, что ее развитие вероятно у всех больных, которым был впервые назначен циклоспорин. По-видимому, риск острого поражения почек, индуцированного ингибиторами кальцинейрина, несколько меньше у получающих такролимус (РК 506). Частота острой циклоспориновой нефропатии, вероятно, несколько выше в некоторых группах риска.

Более четко охарактеризована эпидемиология хронической нефропатии, связанной с приемом ингибиторов кальцинейрина, далеко не всегда являющейся производной острой нефротоксической реакции на эти препараты. По некоторым данным, признаки почечного повреждения удается выявить при биопсии почти у 70% реципиентов органных трансплантатов, постоянно получающих циклоспорин в течение двух лет. Часть случаев хронической циклоспориновой нефропатии остается вообще не диагностированной в связи с тем, что морфологические ее признаки могут значительно опережать появление клинических, в том числе ухудшение функции почек.

**2. ЭТИОЛОГИЯ**

Несмотря на то, что проявления острой циклоспориновой нефропатии могут быть отмечены очень быстро после начала приема ингибиторов кальцинейрина, индивидуальная, в том числе генетическая, предрасположенность, по-видимому, не играет существенной роли в ее развитии. Вероятность развития нефротоксических эффектов после применения ингибиторов кальцинейрина возрастает по мере увеличения дозы (показано, что для развития хронической циклоспориновой нефропатии доза этого препарата должна составлять не менее 5 мг/кг/сутки), а также при использовании комбинации циклоспорина или такролимуса с сиролимусом или эверолимусом или нестероидными противовоспалительными препаратами.

**3. ПАТОГЕНЕЗ**

Формирование острого почечного поражения, индуцированного ингибиторами кальцинейрина, подразумевает участие нескольких взаимодополняющих механизмов, значение каждого из которых у конкретного пациента может различаться. Общепризнано, что первоочередными мишенями токсического воздействия циклоспорина являются почечное микроциркуляторное русло и структуры тубулоинтерстиция.

Генерализованная вазококонстрикция внутрипочечных артериол — одно из первоочередных и наиболее клинически значимых последствий назначения ингибиторов кальцинейрина. При индуцированном этими препаратами стойком артериолярном вазоспазме неизбежно ишемизируются почечные канальцы: одним из наиболее ярких проявлений их дисфункции является гиперкалиемия. Острая нефропатия характеризуется вазоконстрикцией афферентных и, в меньшей степени, эфферентных артериол, вызванной нарушением баланса синтеза вазоактивных веществ. Значительная роль отводится воздействию ангиотензина II, тромбоксана А2, эндотелина-1, а также уменьшению действия вазодилататоров — простациклина и N0. Персистирующая констрикция афферентной и эфферентной артериол почечного клубочка обусловливает снижение СКФ, обеднение гломерулярного кровотока всегда приводит к дальнейшему усугублению гипоперфузии почечного тубулоинтерстиция.

Патогенез острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, подразумевает вовлечение гломерулярных эндотелиоцитов с нарушением их функции. Одной из его составляющих является интенсивная эндотелиальная продукция медиаторов вазоконстрикции (эндотелина-1, ангиотензина II), усиливающих вазоспазм, почечное сосудистое сопротивление и тканевую гипоксию. Так, на экспериментальной модели острой циклоспориновой нефропатии было показано, что назначение антагониста эндотелина-1 (босентана) и ингибитора АПФ (периндоприла) приводило к увеличению почечного кровотока и снижению почечного сосудистого сопротивления, исходно неблагоприятно измененных под действием циклоспорина. Антагонист эндотелина-1 и ингибитор АПФ также обусловливали достоверное увеличение диуреза.

Ухудшение внутрипочечной гемодинамики, развивающееся в условиях индуцированной циклоспорином гиперпродукции ангиотензина II и эндотелина1, осуществляемой преимущественно гломерулярными эндотелиоцитами, обусловлено в основном их констрикторным действием на приносящие артериолы почечного клубочка. Продемонстрировано, что под действием циклоспорина экспрессия эндотелина-1 возрастает еще и в эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев. Внутрипочечная активация системы эндотелинов наблюдается также и под действием такролимуса, вызывающего генерализованную внутрипочечную вазоконстрикцию и снижение скорости клубочковой фильтрации у спонтанных гипертензивных крыс уже в течение первых двух недель применения. Протективный эффект в отношении провоцируемых циклоспорином и такролимусом нарушений внутрипочечной гемодинамики оказывают антагонисты эндотелина-1.

Ингибиторы кальцинейрина активируют рецепторы не только к представителям семейства эндотелинов, но и к другим медиаторам вазоконстрикции, например аденозину, обусловливающему острый спазм преимущественно выносящей клубочковой артериолы с последующим усугублением внутриклубочковой гипертензии и дальнейшим обеднением тубулоинтерстициального кровотока. Установлено, что при активации циклоспорином почечных аденозиновых рецепторов развиваются расстройства процесса эндотелийзависимой вазодилатации. В свою очередь, индуцированные ингибиторами кальцинейрина негативное влияние аденозина на почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации могут быть существенно уменьшены с помощью его фармакологических антагонистов, в частности метилксантинов (эуфиллина, теофиллина).

Уже при острой циклоспориновой нефропатии ишемическое повреждение почечного тубулоинтерстиция и нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов дополняются повреждающим действием супероксид-иона и перекисей — так называемым оксидантным стрессом. Одновременно возрастает продукция медиаторов фиброгенеза (трансформирующего фактора роста-р - ТСР-р), фибронектина и коллагена I типа, а также медиаторов эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1 — РА1-1). Под действием циклоспорина гломерулярные эндотелиоциты начинают продуцировать тромбоксан В2, и именно поэтому развиваются не только персистирующая вазоконстрикция и дисфункция гломерулярных эндотелиоцитов, но и почечная тромботическая микроангиопатия, которая представляет собой самостоятельный механизм генерализованного поражения микроциркуляторного сосудистого русла почек - центрального звена патогенеза острой циклоспориновой нефропатии. Под действием ингибиторов кальцинейрина возможно развитие гемолитико-уремического синдрома с острой почечной недостаточностью.

Расстройство внутрипочечной гемодинамики, провоцируемое ингибиторами кальцинейрина, нарастает также в связи с угнетением эндотелий-зависимых систем вазодилатации. Показано, что усиление продукции супероксидионов гломерулярными эндотелиоцитами, наблюдающееся при назначении циклоспорина, сопровождается снижением активности эндотелиальной МО-синтазы и продукции N0, что приводит к дальнейшему ухудшению внутрипочечной гемодинамики и падению скорости клубочковой фильтрации, частично устраняемым при инфузии экзогенных донаторов N0, например N-нитро-L-аргинин-метилэстера (L-NАМЕ).

Рост системного АД, наблюдающийся при острой циклоспориновой нефропатии, во многом обусловлен нарастающей задержкой натрия и воды, определяющих натрий - объем-зависимый характер артериальной гипертензии. Задержка натрия частично обусловлена нарушением функционирования соответствующих транспортных систем, связанным с ишемическим повреждением канальцевых эпителиоцитоп (этим же обстоятельством объясняется типичный для острой циклоспориновой нефропатии подъем сывороточной концентрации калия). Кроме того, установлено, что под действием циклоспорина может увеличиваться экспрессия рецепторов к альдостерону, а возможно, и синтез этого гормона.

Определенную роль в формировании острого почечного поражения, вызванного ингибиторами кальцинейрина, могут играть провоцируемые этими препаратами обменные нарушения — дислипопротеидемия, гипергликемия, несколько в большей степени присущая такролимусу, гиперурикемия и гипергомоцистеинемия. Избыток мочевой кислоты и ее солей, а также гомоцистеина оказывают непосредственное повреждающее действие на эпителиоциты почечных канальцев.

Таким образом, острая циклоспориновая нефропатия предполагает участие двух взаимно дополняющих механизмов — генерализованного поражения почечного микроциркуляторного русла и повреждения почечных канальцев. При своевременной отмене этих препаратов прогрессирование указанных процессов может быть приостановлено.

**4. МОРФОЛОГИЯ**

Острая циклоспориновая нефропатия может развиваться уже через несколько часов после приема циклоспорина, но является обратимой — в отличие от хронической циклоспориновой нефропатии, при которой развиваются структурные повреждения почечной ткани. Морфологические изменения при острой нефропатии, вызванной такролимусом, аналогичны таковым при нефропатии, вызванной циклоспорином.

Гистологические исследования при острой циклоспориновой нефропатии выявляют вакуолизацию клеток проксимальных канальцев, в которых определяются гигантские митохондрии, крупные лизосомы и микрокальцификаты. Электронно-микроскопические исследования показали, что вакуолизация является результатом дилатации эндоплазматического ретикулума. Кроме того, могут наблюдаться дегенеративные изменения, некроз или апоптоз отдельных гладкомышечных клеток артериол, отек эндотелиальных клеток, утолщение интимы, гиалиноз, отложения мукоидного вещества в стенках артериол. Все это приводит к значительному сужению просвета артериол.

Известны случаи развития тромботической микроангиопатии в результате применения циклоспорина у пациентов после трансплантации почки. Хотя механизм полностью не изучен, определенная роль отводится токсическому воздействию препарата на эндотелиальные клетки. При гистологическом исследовании наблюдают признаки тромботической микроангиопатии с тромбами, состоящими из тромбоцитов и фибрина, в капиллярах клубочков и сосудах почек и небольшую воспалительную инфильтрацию.

Морфологически острую циклоспориновую нефропатию несложно дифференцировать от хронической, приводящей к необратимому нарушению почечной функции и характеризующейся тубуло-интерстициальным фиброзом и специфической артериолопатией, отличительной чертой которой является присутствие в стенках артериол концентрически расположенных депозитов на месте некротизированных гладкомышечных клеток. В настоящее время типичная циклоспорин-ассоциированная артериолопатия практически не встречается в связи с уменьшением применяемых доз препарата. Чаще можно увидеть очаговый или диффузный гиалиноз стенок сосудов, мукоидное набухание интимы, что приводит к сужению просвета сосуда. Тубуло-интерстициальный фиброз характеризуется наличием очагов интерстициального фиброза в виде полосок и избыточным накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ). Также отмечается атрофия канальцев.

Клинические проявления острой циклоспориновой нефропатии включают артериальную гипертензию и ухудшение фильтрационной функции почек, дополняемое расстройством функции канальцев, что в свою очередь обусловливает нарушение электролитного гомеостаза. Кроме того, при острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, могут наблюдаться соответствующие обменные нарушения.

**5. ДИАГНОСТИКА**

Диагностика острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, основана на тщательном мониторинге показателей, характеризующих фильтрационную функцию почек (креатининемии, расчетной скорости клубочковой фильтрации), мониторинге сывороточной концентрации калия и мочевой кислоты, сопоставлении данных анамнеза (продолжительности приема ингибиторов кальцинейрина и их доз), а также клинических (выраженности и темпа нарастания артериальной гипертензии) и лабораторных (показателей, характеризующих обмен липопротеидов, гликемии, урикемии) параметров. Для дифференциальной диагностики острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, и острого отторжения почечного трансплантата целесообразна биопсия почки. Следует иметь в виду, что первые морфологические признаки острой индуцированной ингибиторами кальцинейрина нефропатии появляются между 3-м и 12-м месяцами постоянного приема циклоспорина или такролимуса.

**6. ЛЕЧЕНИЕ**

Спефицические методы лечения острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, не разработаны. При появлении ее признаков, как правило, приходится отменять циклоспорин или такролимус. По-видимому, вероятность развития острой нефропатии при применении ингибиторов кальцинейрина может быть уменьшена за счет минимизации числа одновременно принимаемых пациентом лекарств, в том числе исключения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для лечения артериальной гипертензии, возникающей вследствие острого нефротоксического действия ингибиторов кальцинейрина, наиболее обоснованно использовать дигидропиридиновые антагонисты кальция. В небольших клинических исследованиях с успехом применяли нифедипин. В 2-летнем контролируемом исследовании показано, что применение длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция — лацидипина — в большей степени позволяет сохранить функцию почек у пациентов, постоянно принимающих циклоспорин. В настоящее время получен первый положительный опыт применения при острой циклоспориновой нефропатии карведилола, приводящего к снижению АД, улучшению внутрипочечной гемодинамики и уменьшению повреждения почечной ткани оксидантами.

Перспективными для изучения при острой циклоспориновой нефропатии являются донаторы N0, в том числе пролонгированные нитраты, метилксантины и антагонисты эндотелина-1. Нуждается в дальнейшем уточнении обоснованность назначения N-ацетилцистеина (показана его способность улучшать клиренс креатинина и предупреждать появление выраженных морфологических признаков циклоспориновой нефротоксичности), в том числе профилактического. Необходимо также дополнительное исследование протекторов тканей от гипоксии, в том числе триметазидина, показавшего высокую эффективность для сохранения почечной функции и торможения прогрессирования почечного поражения, что было оценено при морфологическом исследовании. При экспериментальной острой ишемической почечной недостаточности применение триметазидина позволяет уменьшить активацию медиаторов перекисного окисления, клеточного и митохондиального отека канальцевых эпителиоцитов; одновременно снижается интенсивность инфильтрации почечной ткани воспалительными клетками. Если сравнивать с животными, не получавшими лечения, то можно сказать, что у особей, получавших триметазидин, после эпизода ишемии-реперфузии происходит достоверное увеличение концентрации АТФ и АДФ в почечной ткани. Кроме того, использование триметазидина при острой ишемической почечной недостаточности приводит к уменьшению креатининемии и повышению выживаемости животных.

При развитии угрожающей жизни гиперкалиемии (> 6,5 мЭкв/л) необходимо обсуждать выполнение экстренного гемодиализа. Назначение глюкокортикостероидов при острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, необоснованно. Польза от антигиперлипидемических препаратов (статинов, фибратов) в данном случае не установлена, тем более что их трудно сочетать с циклоспорином в связи с увеличением риска провокации воспалительной миопатии и синдрома печеночного цитолиза. Не отработаны также терапевтические подходы к коррекции гиперурикемии и гипергомоцистеинемии.

**7. ПРОГНОЗ**

При своевременной отмене ингибиторов кальцинейрина прогноз сравнительно благоприятен. Индуцированный ингибиторами кальцинейрина гемолитико-уремический синдром нередко приводит к необратимому ухудшению функции почек.

**8. НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

Отменить циклоспорин или такролимус.

Обеспечить мониторинг АД и биохимических показателей крови (таких, как креатининемия, калиемия, урикемия, гликемия), а также расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Для лечения артериальной гипертензии назначить антагонисты кальция (при выраженном и некупируемом подъеме АД — нифедипин и/или короткодействующие — верапамил или дилтиазем; возможно применять эти препараты в парентеральных формах; при отсутствии необходимости в купировании гипертонического криза использовать длительно действующие дигидропиридиновые).

Возможно применять метилксантины (предпочтительнее — парентерально), антагонисты альдостерона, пролонгированные нитраты, карведилол и триметазидин, однако польза от этих препаратов пока не установлена.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нефрология: неотложные состояния/ Под.ред. Н.А. Мухина. – М.: ЭКСМО, 2010 г.
2. Нефрология: учебное пособие /М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук, Е.А. Мишина. – М.: Издательство «Медицинское информационное агенство», 2010 г.