

## НЕФРОЛОГІЯ - ДОСЯГНЕННЯ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ

Буковинська державна медична академія

**Резюме.** У статті автори подають своє бачення сучасного стану нефрологічної науки: досягнення діагностики, патогенезу, питань прогресування, лікування та профілактики хронічних захворювань нирок. Також розглянуті питання, які вважаються невирішеними і потребують максимальної уваги з боку спеціалістів. Наведено можливі шляхи розв'язання деяких проблем.

**Ключові слова:** нефрологія, перспективи, нефропротекція.

Поширеність нефрологічної патології в популяції є одним із важливих показників здоров'я нації, оскільки захворювання найчастіше розвиваються в осіб молодого працездатного віку, переважна більшість із них закінчується формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН). Медико-соціальне значення останньої зумовлено перш за все необхідністю проведення замісної ниркової терапії: гемо- чи перитонеального діалізу й трансплантації нирки, які на сьогодні є найдорожчими серед усіх лікувальних технологій [8]. Захворюваність на гострий гломерулонефрит (ГГН) серед населення України має стійку тенденцію до зниження. У 2003 році на обліку перебував 1391 хворий. Переважна більшість з них (90,7%) приходить на осіб працездатного віку, що підкреслює медико-соціальне значення проблеми. Вона загострюється тим, що в кожного хворого за певних обставин може виникнути ХНН, і таким чином, призвести до інвалідності та смерті [6].

Загальний характер поширеності хронічного гломерулонефриту (ХГН) по країні ідентичний його захворюваності. Усі роки спостереження поширеність цієї патології суттєво не змінювалася і знаходилася в межах 86,2 у 1998 р. та 84,3 на 100 тис. населення у 2002 р. [5]. На сьогодні кількість хворих на хронічний гломерулонефрит становить 33792 осіб.

Наведені дані свідчать, що на більшості території України відбувається накопичення хворих на ХГН, які потребують особливої уваги щодо діагностики, лікування та активного диспансерного спостереження з метою запобігання розвитку в них ХНН. Це має неабияке значення, оскільки 76% серед них - люди працездатного віку.

У Чернівецькій області розгорнуте нефрологічне відділення на 60 ліжок, в якому працюють 9 нефрологів, з них 3 - вищої категорії. За 2003 рік та за I півріччя 2004 р. у відділенні пролікувалися відповідно 1161 (585) хворий, з них : хворі на ГГН - 44(16), на ХГН - 199(117), хронічний пієлонефрит - 530(279), діабетична нефропатія - 89(43). Летальність у 2003 році становила 0,5%, у I півріччі 2004 - 0,2%. На даний час у лікуванні 44 хворих з ХНН використовуються сеанси програмного гемодіалізу.

Складною залишається проблема з хворобами групи "інфекції нирок", у тому числі з хронічним пієлонефритом, на частку якого припадає понад 85%-95% серед усіх, хто знаходиться на обліку по цій групі в цілому. Рівень поширеності їх інтенсивно зростає, що пов'язано з багатьма факторами. Серед них слід, у першу чергу, звернути увагу на зростання гострих гнійно-запальних хвороб, які часто ускладнюються розвитком патологічних змін у нирках ідентичного характеру. Слід наголосити на зміні імунного статусу та екологічні, соціальні негаразди, які замикають коло. Простежене перевищення темпу приросту поширеності над захворюваністю свідчить про накопичення хворих із зазначеною патологією, і, разом з тим, вказує на недоліки в роботі, зокрема, спеціалізованої допомоги. Так, за три роки показник захворюваності на хронічний пієлонефрит зріс на 5,3% і на сьогодні зареєстровано 549943 хворих з інфекцією нирок, 497828 з яких - хворі на хронічний пієлонефрит [6].

Зростає питома вага вторинних нефропатій, зокрема, гіпертензивної та діабетичної. У структурі причин ХНН ці нозологічні одиниці займають чільне місце, їх поширеність зростає щорічно [1]. Так, наприклад, 2000 року ВООЗ повідомляла про 177 млн. жертв цукрового діабету (ЦД), кількість яких із кожним роком збільшується більш ніж на п'ять мільйонів. Щорічно від цієї хвороби помирає близько 4 мільйони осіб. Дві третини всіх хворих на ЦД живе в країнах, що розвиваються. В Україні зареєстровано близько мільйона таких хворих, причому епідеміологічними досліджен-

нями доведено, що насправді їх удвічі-втричі більше [6]. Протягом 2000-2001 рр. захворюваність на цукровий діабет збільшилася на 10,9%, а за останні п'ять років - на 37,5%. Ця хвороба в багатьох випадках викликає ускладнення і в 40-50% супроводжується ураженнями нирок, які згодом є найбільш частою причиною інвалідності та смертності. На теперішній час понад 320 тис. таких пацієнтів повинні бути під наглядом лікарів-нефрологів. Медико-соціальна проблема патології зумовлена перш за все необхідністю проведення замісної ниркової терапії гемо- чи перитонеального діалізу [6].

Актуальним залишається питання допомоги хворим на гіпертонічну хворобу, перебіг якої ускладнюється ангіогенним нефросклерозом, що має місце практично в 5% випадків і який призводить до формування ХНН. Розрахункові дані свідчать, що на теперішній час понад 420 тис. таких хворих потребують спеціалізованої нефрологічної допомоги [6].

Окремо слід підкреслити, що наведені вище матеріали висвітлили надзвичайно важливу соціальну проблему надання кваліфікованої спеціалізованої допомоги хворим на ХНН, які потребують застосування замісної ниркової терапії. Адже щорічно з'являється до 200 „нових” хворих на 1 млн. населення й організація сучасного рівня спеціалізованої допомоги цим пацієнтам дасть можливість підвищити якість життя більшості з них та підготувати до трансплантації нирки [5].

Значним досягненням нефрології останніх 10-15 років з'явилося клінічне й експериментальне обґрунтування положення про те, що механізми виникнення, розвитку й прогресування хронічних захворювань нирок неоднозначні [10].

Темпи прогресування хронічних захворювань нирок можна розглядати із точки зору факторів ризику, що сприяють формуванню незворотніх склеротичних змін у нирковій паренхімі. Серед них варто виділити ряд немодифікованих та потенційно модифікованих факторів [14]. До першої групи належать чинники, на які ми не можемо вплинути в ході природного перебігу хронічних захворювань нирок (рис. 1).

До другої групи належать потенційно зворотні фактори ризику прогресування хронічних нефропатій. Саме на ці чинники повинна бути спрямована терапевтична тактика.

Доцільним було б розглянути сучасні тенденції, спрямовані на корекцію та усунення вищезазначених чинників.



Рис. 1. Потенційно модифіковані та немодифіковані чинники прогресування нефропатій.

У пригніченні активності основного процесу при гострому, й, особливо хронічному гломерулонефриті, основну роль відіграють глюкокортикоїди. У чисельних дослідженнях доведено їх вплив на активність імунного запалення, причому ефект залежав не стільки від морфологічного варіанту, скільки від клінічного перебігу й був менш вираженим у випадках безперервного та часто рецидивного варіантів, які характерні для мембранозно-проліферативного гломерулонефриту та фокального гломерулосклерозу. Доведено, що ефективність стероїдної терапії досягається тільки при тривалому застосуванні цих препаратів. Найбільш доцільно призначати їх при ліпоїдному нефрозі, й, меншою мірою, при мембранозному гломерулонефриті та інших формах з нефротичним синдромом [9].

При стероїдорезистентних формах хронічного гломерулонефриту було запропоновано використовувати цитостатичні препарати. Зокрема, широко розповсюдженою є схема Ranticefi, C. et al. (1992), яка включає почерговий прийом пульсової дози метилпреднізолону, преднізолону та хлорамбуцилу протягом 6 місяців. Переконливі результати отримано від застосування нової форми Циклоспорину А - сандимуну (неорал). Нова, ліофілізована форма забезпечує вищий рівень біодоступності, стабільнішу концентрацію препарату в крові, і відповідно високу терапевтичну дію. Висока ефективність сандимуну доведена при нефриті з мінімальними змінами, фокально-сегментарному гломерулосклерозі та всіх інших формах стероїдорезистентності [5,9].

За останні десятиліття суттєво змінилося розуміння патофізіологічних механізмів, які ведуть до прогресування гломерулонефритів. Якщо раніше основна увага приділялася гуморальним імунним чинникам пошкодження: імунним комплексам, антитілам до базальної мембрани, то зараз їм надають значення швидше в індукції захворювання. У подальшому прогресуванні поряд з активацією гуморальних механізмів, яка продовжується в частини хворих, основну роль відводять медіаторам запалення, які продукуються клітинами імунної системи - мікро- і макрофагами, лімфоцитами, тромбоцитами, і, головне, власними клітинами клубочка; процесам порушення коагуляції та протеолізу, гемодинамічним та метаболічним механізмам [10]. За сучасними уявленнями, імунні механізми відіграють ключову роль у прогресуванні проліферативних (запальних нефритів), до яких відносять мезангіопротроліферативний, мезангіокапілярний і люпус-нефрит. У прогресуванні мембранозної гломерулопатії, фокально-сегментарного гломерулосклерозу, діабетичної та гіпертензивної нефропатії основне значення надають метаболічним та гемодинамічним чинникам [2, 12].

Суттєву роль у прогресуванні гломерулонефритів відводять тубуло-інтерстиційним змінам (тубуло-інтерстиційний компонент, тубуло-інтерстиційний нефрит (ТІК)). Доведено, що рівень креатиніну сироватки крові більшою мірою корелює з тубуло-інтерстиційними змінами, ніж із клубочковими. Ратнер М.Я. підкреслює, що навіть тяжке ураження клубочків за відсутності ТІК не призводить до формування ХНН. У пошкодженні каналців та інтерстицію головну роль відводять протеїнурії, трансферинурії, активації альтернативного шляху комплементу, порушенню процесів пероксидного окиснення ліпідів та протеолізу, погіршанню кровопостачання каналців унаслідок локальної та системної гіпертензії [10].

Провідну роль у підтриманні неімунних механізмів прогресування гломерулопатій відводять активації ренін-ангіотензинової системи (РАС). Ангіотензин II викликає викид альдостерону, скорочення аферентної та еферентної артеріол, підвищує проксимальну реабсорбцію натрію, посилює спрагу, протеїнурію, пригнічує парасимпатичну нервову систему, активує бета-рецептори. Зазначені ефекти пояснюють підвищений інтерес дослідників до ангіотензину II та численні дослідження, спрямовані на зменшення його активності [15, 16, 18]. Без сумніву, важко переоцінити роль препаратів, які блокують РАС - інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) та блокаторів AT<sub>1</sub> рецепторів. Ефективність ІАПФ доведена неодноразово в чисельних багатоцентрових рандомізованих дослідженнях, таких як AIPRI (Angiotensin-Converting Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), REI (The Ramipril Efficacy in Nephropathy), MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases), EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes Mellitus) Установлені необхідні для сповільнення темпів прогресування хронічних захворювань нирок рівні артеріального тиску (АТ) (<130/80 мм рт.ст. при протеїнурії до 1 г/добу і <125/75 мм рт.ст. при діабетичній нефропатії та в інших хворих при протеїнурії більше 1 г/добу) [18].

Багатоцентровими рандомізованими дослідженнями доведена ренопротекторна дія антагоністів AT<sub>1</sub> рецепторів - лозартану - RENAAL (Redaction of Endpoints

in NIDDM with the All Antagonist Losartan) та ірбесартрану - AVAPRO у хворих на діабетичну нефропатію. Під час досліджень виявлені нові аспекти дії цих засобів [15]. Доведено, що концентрації ангіотензиногену та АПФ у тканині нирок є найвищими в організмі, а концентрація ангіотензину II у тубулярній рідині проксимальних каналців нирок перевищує концентрацію його у плазмі крові в 1000 разів. Доведено, що інтраренальна РАС відіграє важливу роль у прогресуванні хронічних захворювань нирок та артеріальної гіпертензії навіть при нормальних чи знижених концентраціях реніну та ангіотензину II, як це буває, наприклад, при діабетичній нефропатії [11]. Гістохімічними методами виявлена також висока густина рецепторів до ангіотензину II на люменальній поверхні клітин проксимальних та дистальних каналців, стимуляція яких активує проксимальну реабсорбцію натрію - потужний чинник прогресування АГ. Крім численних гемодинамічних ефектів, ангіотензин II володіє також і прямими негемодинамічними ефектами: доведено його прямий вплив на проникність базальної мембрани ниркового епітелію і розвиток протеїнуриї, стимулювальний вплив на проліферацію мезангіальних клітин та експресію трансформувального фактора росту (TGF- $\beta$ ), що призводить до підвищеного синтезу екстрацелюлярного матриксу [6]. Вважається, що циркулюючі компоненти РАС зумовлюють короточасні ефекти: затримку натрію та води, вазоконстрикцію, хронотропний і аритмогенний ефекти, а тканинна РАС забезпечує довготривалі зміни, серед яких гіпертрофія стінок судин і міокарда, клубочкова гіпертензія й розвиток протеїнуриї. Блокади РАС можна досягти, як мінімум, двома шляхами: застосуванням ІАПФ та антагоністів АТ<sub>1</sub> рецепторів. Обидві групи препаратів різними шляхами інгібують ефекти компонентів вказаної системи: ІАПФ - за рахунок блокади АПФ, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II та шляхом підвищення синтезу брадикініну; антагоністи АТ<sub>1</sub> рецепторів - шляхом блокади на рівні рецепторів до ангіотензину II. За рахунок того, що існує конкурентний шлях перетворення АНГ I в АНГ II - хімазний, ІАПФ не забезпечують повної блокади РАС, антагоністи АТ<sub>1</sub> рецепторів, на відміну від ІАПФ, не стимулюють синтез брадикініну. Ці дані нагтовхнули дослідників на комбіноване використання вказаних засобів. І дійсно, поєднання ІАПФ та лозартану призводило до більш вираженого антипротеїнуричного ефекту та сповільнення темпів прогресування ХНН без суттєвого додаткового гіпотензивного ефекту [17].

Ще однією групою препаратів, які володіють нефропротекторним ефектом, як за рахунок гемодинамічних, так і негемодинамічних властивостей, є блокатори кальцієвих каналів (БКК). Їхня нефропротективна дія реалізується шляхом декількох механізмів:

1. Цитопротекторна дія (за рахунок зростання кровотоку та усунення ефекту переважаності клітин іонами  $\text{Ca}^{2+}$ );
2. Покращання ниркової гемодинаміки (релаксація здебільшого аферентної при незначній релаксації еферентної артеріол);
3. Зниження проникності базальної мембрани та антипротеїнуричний ефект (більше властивий недигідропіридиновим БКК за рахунок більш істотного гальмування синтезу мезангіального матриксу);
4. Антипроліферативний ефект (зумовлений зниженням вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  в мезангії та пригніченням мітотичної активності мезангіальних клітин).

Проте через недостатній ефект монотерапія БКК на сьогодні не використовується. Частіше ці засоби застосовуються в комбінації з ІАПФ та антагоністами рецепторів АТ<sub>1</sub>. Найбільш ефективним є поєднання недигідропіридинових БКК та ІАПФ. Так, наприклад, при одночасному застосуванні верапамілу та периндоприлу доведено вірогідне покращання трирічного "ниркового" виживання хворих з ХНН. Сьогодні проводяться багаточентрові дослідження BENEDICT та VVANNTT, присвячені порівнянню ефективності моно- та комбінованої терапії БКК й ІАПФ у хворих на діабетичні та недіабетичні нефропатії.

Вказані три групи препаратів (ІАПФ, антагоністи АТ<sub>1</sub> рецепторів та БКК) володіють найбільш вираженим нефропротективним ефектом, оскільки впливають більшою чи меншою мірою на основні чинники прогресування нефропатій: зменшують системну, внутрішньониркову та внутрішньоклубочкову гіпертензію, зменшують проникність базальної мембрани, і, як наслідок, протеїнурію; володіють антипроліферативними та цитопротекторними ефектами. Впровадження вищевказаних засобів, безумовно, можна вважати досягненням нефрології ХХ століття. Завданням нефрології ХХІ століття є більш широке впровадження їх у клініку, пошук нових та більш глибоке вивчення механізмів дії існуючих засобів.

Доведено вплив дисліпопротеїнемії на перебіг та прогресування хронічних захворювань нирок, які супроводжуються нефротичним синдромом, незалежно від їх

морфологічної форми. Для корекції вказаних порушень запропоновано та доведено клінічну ефективність та нефропротекторний ефект статинів (ловастатин, симвастатин), починаючи з малих доз (10-20 мг/добу) з поступовим збільшенням дози [12,14].

Для зменшення протеїнурії, і відповідно темпів прогресування хронічних захворювань нирок, запропоновано та широко впроваджено низькобілкову дієту (до 0,7 г білка на 1 кг маси тіла) [3].

#### **Висновки.**

1. Необхідно констатувати значні досягнення нефрології в галузі вивчення етіології, ланок патогенезу, механізмів прогресування та лікування хронічних захворювань нирок.

2. Незважаючи на значні досягнення, залишаються невирішеними проблеми прогресування та лікування захворювань нирок, і, зокрема, хронічної ниркової недостатності.

3. Більш широке впровадження методів доказової медицини сприятиме визначенню ролі різних методів лікування та профілактики в нефрологічній практиці.

**Перспективи подальших досліджень** Сьогодні проводяться багатоцентрові рандомізовані дослідження, спрямовані на вивчення ефективності лікарських чинників різних груп у лікуванні хронічних захворювань нирок. Перспективним нам бачиться виявлення нових та більш глибоке вивчення відомих факторів прогресування хронічних нефропатій та пошук більш ефективних методів нефропротекції. Часом продиктована необхідність пошуку більш ефективних та менш токсичних засобів патогенетичної терапії гломерулонефритів, більш широке застосування гемодіалізу, трансплантації нирки та впровадження перитонеального діалізу для лікування хворих на ХНН.

**Література.** 1. *Добронравов В.А.* Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы //Нефрология. - 2002. - Т.6, №1. - С.16-23. 2. *Есаян А.М.* Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции //Нефрология. - 2002. - Т.6, №3. - С.10-15. 3. *Каюков И.Г.* Малобелковая диета и потребление жидкости у пациентов с хронической почечной недостаточностью //Нефрология. - 2002. - Т.6, №4. - С.99-101. 4. *Колесник М.О.* Специализована допомога хворим нефрологічного профілю та шляхи її удосконалення //Акт. пробл. нефрології. - 2003. - Вип. 9. - С.38-46. 5. *Колесник М.О., Лапчинська І.І.* Лікування циклоспорином А хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом //Ліки. -1995. -№6. - С.78-83. 6. *Колесник М.О., Сайдикова Н.О.* Аналіз діяльності нефрологічної служби України: завдання та перспективи //Матер. XV з'їзду терапевтів України. - 2004. - С.183-185. 7. *Мойсєєнко В.О., Парафенко О.І., Брюзгіна Т.С.* Оцінка порушень ліпідного обміну у хворих на хронічний гломерулонефрит //Матер. XV з'їзду терапевтів України. - 2004. - С.68. 8. *Пікула Т.Д.* Хронічна ниркова недостатність. - К.: Задруга, 2001. -516 с. 9. *Оптимізація лікування гормонорезистентного гломерулонефриту з нефротичним синдромом* /Колесник М., Дудар І., Віткова Л. та ін. //Матер. XV з'їзду терапевтів України. - 2004. - С.56. 10. *Ратнер М.Я., Федорова П.Д.* Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания //Терапевт. арх. - 1997.- № 6. - С. 10-13. 11. *Рябов С.И., Клеммина И.К., Ракитянской И.А.* Протинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? // Нефрология. -2001.-Т.4, №1 - С. 81-82. 12. *Смирнов А.В.* Каковы современные принципы использования статинов у больных гломерулонефритом? //Нефрология. - 2002. - Т.6, №1. - С.108-111. 13. *Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г.* Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений //Нефрология. - 2002. - Т.6, №4. - С.11-18. 14. *Смирнов А.В.* Дислипидемия и проблемы нефропротекции //Нефрология. - 2002. - Т.6, №2. - С.8-15. 15. *Andersen S., Tarnow L., Cambien F.* Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion/deletion genotype? // *Kidney Int.* - 2002. -Vol.62, №1. - P. 192-198. 16. *Berger E.D., Bader B.D., Ebert C.* Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition // *J. Hypertens.* -2002. -Vol.20, N4. - P.739-743. 17. *Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *NEJM.* - 2001.-Vol.345, N12. - P.861-869. 18. *Kincaid-Smith R., Fairley K., Packham D.* Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002. - Vol.17. - P.597-601.

## **NEPHROLOGY - ACHIEVEMENTS AND UNSOLVED PROBLEMS**

*Kalugin V.O., Pishak V.P., Rohovyi Yu.Ye.*

**Abstract.** The authors share their views of the current status of the nephrologic science: achievements of diagnostics, pathogenesis, problems of progressing, treatment and prevention of chronic renal diseases. The researchers also deal with issues that are considered to be unsolved and require maximum attention on the part of specialists. Possible ways of solving of the problems have been presented.

**Key words:** nephrology, achievements, nephroprotection, unsolved questions.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.*-2004.-Vol.8, ювілейний випуск.-P.86-91.

Надійшла до редакції 18.10.2004 року