

УДК 616-43-616.611

СКАЛІЙ Н.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології і НЗТ, м. Київ

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ НА СТАДІЇ ГІПЕРФІЛЬТРАЦІЇ

Резюме. В статті висвітлена проблема пошуку ранніх доклінічних маркерів діагностики діабетичної хвороби нирок, а саме гіперфільтрації та функціонального ниркового резерву, що відображають початкові структурні та функціональні зміни при діабетичній нефропатії, запропоновані можливості корекції даних порушень з метою запобігання прогресуванню ураження нирок.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіперфільтрація, медикаментозна корекція, ІАПФ, БРА.

Паралельно з епідемією цукрового діабету (ЦД) 2-го типу діабетична хвороба нирок (ДХН) стала провідною причиною термінальної ниркової недостатності. Термінальна хронічна ниркова недостатність (ХНН) внаслідок діабетичної нефропатії (ДН) залишається основною причиною смертності хворих із ЦД 1-го типу, а у хворих на ЦД 2-го типу вона займає друге місце після серцево-судинної патології. Ще в 1983 році С.Е. Mogensen та його колеги виділили 5 стадій розвитку ДХН, дві доклінічні і три клінічні. Доклінічні стадії в розвитку ДН характеризуються функціональними і структурними змінами нирок при відсутності ознак ниркової патології. До них відносяться стадія гіперфільтрації і стадія початкових структурних змін (потовщення базальних мембран клубочків, розширення мезангіального матриксу). До клінічних стадій розвитку ДН відносяться стадії початкової ДН (поява альбумінурії), вираженої ДН (поява протеїнурії) і стадія хронічної ниркової недостатності. Однак у клінічній практиці ранні і, як правило, оборотні порушення на доклінічних стадіях не є значущими для діагностики ДН. До цього часу маркером розвитку діабетичної нефропатії вважається альбумінурія, тобто екскреція білка з сечею кількістю від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв у нічній порції сечі. Альбумінурію діагностують також і по співвідношенню альбумін/креатинін у ранковій сечі, що виключає похибки добового збору сечі. Дослідження сечі на альбумінурію проводиться через 5 років після початку ЦД 1-го типу і в момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, далі щорічно. Слід враховувати, що ЦД 2-го типу нерідко діагностується через 5–10 років від його дійсного початку, і поряд із діабетом більшість хворих на ЦД 2-го типу можуть мати ряд супутніх патологій (артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, атеросклероз судин нирок, порушення пуринового обміну та ін.), що сприяють пошкодженню нирок і прогресуванню ниркової недостатності.

Однак, як показали морфологічні дослідження, у хворих із ЦД і альбумінурією (і навіть у деяких із нормоальбумінурією) вже виявляються характерні зміни у тканині нирок. Наявність альбумінурії не можна вважати інформативною для доклінічної діагностики ДН, тому що початкові структурні та функціональні порушення розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну з сечею. Відповідно до сучасних уявлень, альбумінурія — це прояв генералізованої дисфункції ендотелію судин, що пояснює не тільки ниркову патологію, а й залежність між альбумінурією і кардіоваскулярними подіями, що часто супроводжують і ускладнюють перебіг ЦД. Також отримані дані, що альбумінурія малоінформативна не тільки як ранній маркер розвитку ДН, але і як предиктор її прогресування. Тільки у 30–45 % хворих із ЦД 1-го типу з альбумінурією розвивається протеїнурія через 10 років перебігу хвороби, у той час як у 30 % пацієнтів альбумінурія зберігається або знижується до нормоальбумінурії. У зв'язку з цим гостро назріла проблема пошуку маркерів, інформативних для ранньої діагностики, моніторингу перебігу і оцінки прогнозу ДН.

Тривалий час розмірковували про специфічність проявів ДН при ЦД 1-го та 2-го типу. На сьогодні є дані, що базові патофізіологічні механізми, що ведуть до розвитку і прогресування ДН, однакові при обох типах діабету. Однак при ЦД 2-го типу відзначаються додаткові фактори пошкодження нирок, такі як ожиріння, гіперурикемія, дисліпідемія та інші. Патофізіологічні зміни до розвитку ЦД 2-го типу, що класифікуються як метаболічний синдром,

Адреса для листування з автором:

Скалій Наталія Миколаївна

E-mail: rhjrrhjr@ukr.net

© Скалій Н.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

вже можуть створити умови для розвитку ниркових ушкоджень незалежно від гіперглікемії.

Патогенез ДН комплексний і включає спадковий, метаболічний (гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія тощо), гемодинамічний (внутрішньоклубочкова гіпертензія) компоненти, гормональні (гіперінсулінемія, активація локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) тощо), імунні (дисбаланс продукції про- та протизапальних цитокінів, факторів росту тощо) порушення. Ще в 1982 році В. Brenner і співавтори дійшли висновку, що в основі ініціації і прогресування діабетичної нефропатії лежать порушення внутрішньониркової гемодинаміки, а саме внутрішньоклубочкова гіпертензія, гіперперфузія і гіперфільтрація. Критеріїв гіперфільтрації поки немає. Традиційно гіперфільтрацією вважаються показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що перевищують значення такої для 95-го перцентилі здорової популяції на величину, відповідну двом стандартним відхиленням (гіперфільтрація — це нормальна ШКФ > 2 SD). На практиці значеннями гіперфільтрації вважають ті, що знаходяться в діапазоні від 125 до 145 мл/хв/1,73 м². Цей механізм активізується хронічною гіперглікемією, викликаючи спочатку функціональні, а потім структурні зміни в нирках, що протікають безсимптомно і призводять до появи альбумінурії. Тривала дія внутрішньоклубочкової гіпертензії ініціює механічне подразнення прилеглих структур клубочка, що сприяє гіперпродукції колагену і накопиченню його в області мезангіума, початковим склеротичним процесам, порушенню архітекtonіки і проникності базальної мембрани клубочка. Поширеність гіперфільтрації при цукровому діабеті 1-го типу коливається від 25 до 75 %. Відповідні показники при цукровому діабеті 2-го типу значно нижчі, в діапазоні від 0 до 40 %. До факторів, що впливають на ШКФ у діапазоні гіперфільтрації, відносять, окрім неадекватного контролю глікемії, тривалість діабету, індекс маси тіла (ІМТ), стать, статус пубертату при цукровому діабеті 1-го типу і вік при цукровому діабеті 2-го типу. Однією з головних проблем в інтерпретації гіперфільтрації є зворотна кореляція ШКФ з віком. Встановлено, що в здоровій популяції після 40 років ШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м². Золотим стандартом визначення ШКФ є внутрішньовенна інфузія екзогенного маркера, який повністю фільтрується в клубочках, в каналцях не абсорбується і не секретується. Використання даного методу в повсякденній практиці обмежене складністю (введення радіонукліда) і високою вартістю процедури.

У клінічній практиці широко використовується визначення кліренсу ендogenous креатиніну протягом 24 годин — проба Реберга — Тареева. При збереженій функції нирок кліренс креатиніну практично дорівнює абсолютній ШКФ.

Для виявлення гіперфільтрації застосовуються функціональні навантажувальні проби. Для досяг-

нення граничної величини ШКФ використовують навантажувальні тести з застосуванням м'ясного білка, амінокислот, допаміну в малих дозах, глюкагону, здатних підвищувати ШКФ. Факт збільшення ШКФ у відповідь на стимул свідчить про наявність резерву фільтраційної функції. Вперше термін «резерв фільтраційної функції нирок», або «функціональний нирковий резерв» (ФНР), був введений в клінічну практику J. Bosch і співавт. в 1983 році. Залежно від ступеня збільшення ШКФ у відповідь на стимули розрізняють збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більше ніж на 10 %, знижений ФНР — при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5–10 % і відсутність резерву фільтрації — при прирості ШКФ менше ніж на 5 %. Відсутність ФНР може виявлятися і при збереженій функції нирок, що свідчить про внутрішньоклубочкову гіпертензію і можливість прогресування хвороби. Зниження і відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, в режимі якого працює нирка, є гранично високим, і цей стан розглядається як еквівалент стану гіперфільтрації.

Механізм гіперфільтрації добре вивчений у хворих з інсулінозалежним діабетом, початок якого клінічно очевидніший, що дозволяє простежити саме початкові зрушення. Встановлено, що вже в перші дні хвороби ШКФ зростає в середньому приблизно на 20–40 %. Також досить добре вивчено і стан функціонального ниркового резерву у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу. Як навантаження використовувалося пероральне введення м'ясного білка. Незважаючи на відсутність клінічних ознак діабетичної нефропатії, гостре навантаження білком викликало неоднорідні зміни клубочкової фільтрації (КФ). У 60 % хворих спостерігалось виражене зниження КФ після навантаження білком, тобто виснаження ФНР. Причому чим вище був вихідний рівень КФ, тим більше було зниження ФНР. Виснаження ФНР було виявлено у хворих з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу без клініко-лабораторних ознак нефропатії. Так, у хворих з АГ у 47,2 % випадків виявлено зниження і відсутність резерву фільтрації, у пацієнтів із ЦД 2-го типу, відповідно, у 48,7 % відзначено виснаження ФНР. Зазначені факти свідчать про порушення резервної здатності нирок адекватно збільшувати ШКФ у відповідь на стимуляцію. Це опосередковано свідчить про те, що всі наявні нефрони знаходяться в стані гіперфільтрації. Виявлення виснаженого ФНР у пацієнтів без клініко-лабораторних ознак нефропатії підтверджує здатність навантажувальних проб виявляти приховану доклінічну стадію нефропатії, що є перспективним напрямком в діагностиці.

Іншим важливим відкриттям в розумінні патогенезу ДН було визначення надвисокої активності локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при ЦД. Встановлено, що локальна ниркова концентрація ключового компонента системи ангіотензину II в тисячу разів перевищує його вміст у

плазмі крові. Механізми патогенної дії ангіотензину II при ЦД обумовлені не тільки його потужною вазоконстрикторною дією, але і проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю. У нирках ангіотензин II викликає внутрішньоклубочкову гіпертензію, сприяє склерозуванню і фіброзуванню ниркової тканини опосередковано через викид цитокинів і факторів росту.

Протягом останніх десятиліть вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на функцію нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було доведено в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях, де порівнювалися ефективність монотерапії інгібіторами АПФ/БРА з іншими антигіпертензивними препаратами або плацебо. Оцінювалися такі кінцеві результати, як термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, подвоєння сироваткового креатиніну, мікросудинні ускладнення, альбумінурія, макроальбумінурія і регресія альбумінурії. В ході досліджень було показано, що прийом інгібіторів АПФ/БРА пов'язаний зі зниженням ризику подвоєння сироваткового креатиніну, макроальбумінурії і регресії альбумінурії порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Незважаючи на те, що ризик розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності і альбумінурії в групі, що приймала інгібітори АПФ/БРА, був нижче, зафіксовані відмінності виявилися статистично незначущими. Відзначена статистично значуща ефективність інгібіторів АПФ/БРА щодо плацебо за всіма кінцевими точкам, за винятком альбумінурії.

Є дані, що свідчать про збільшення і навіть відновлення ФНР при деяких варіантах нефропатії після адекватної терапії. У проведеному дослідженні у пацієнтів із виснаженим і зниженим ФНР після 3-місячного курсу лікування інгібіторами АПФ була виявлена вірогідна позитивна динаміка. Так, у пацієнтів із виснаженим резервом фільтрації приріст

ФНР становив 84,98 % щодо первинних величин, а у пацієнтів зі зниженим резервом фільтрації — 59,18 %. Отримані результати вказують на можливу оборотність зниження ФНР і доводять прогностичну значимість його визначення у хворих на ранніх доклінічних стадіях ураження нирок.

Таким чином, виявлення гіперфільтрації має велику практичну значимість, тому що гіперфільтрація є ранньою ознакою ураження нирок. Подальше вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і своєчасне призначення адекватної нефропротективної терапії на стадії гіперфільтрації є найважливішим завданням. На даний час підходи до корекції гіперфільтрації не розроблені. ADA 2016 не рекомендує застосування інгібіторів АПФ/БРА для первинної профілактики ДХН у нормотензивних пацієнтів із ЦД 2-го типу з нормальним співвідношенням альбумін/креатинін у сечі і нормальною ШКФ. Починаючи застосовувати інгібітори АПФ/БРА у пацієнтів із ЦД 2-го типу лише з появою альбумінурії, ми пропускаємо початкові структурні і функціональні порушення, що розвиваються задовго до підвищення екскреції альбуміну з сечею. Поява альбумінурії свідчить про наявність склерозу не менше 20–25 % нефронів, а прогресування до стадії протеїнурії — про втрату 50–70 % клубочків, що вказує на необоротність ураження нирок, коли ефективність проведеної терапії вкрай обмежена і прогресує зниження ШКФ стає невідворотним.

Встановлене значення надлишкової активації РААС дозволяє передбачити ефективність застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II для корекції гіперфільтрації, з метою відстрочити прогресування або навіть попередити розвиток діабетичної нефропатії.

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури знаходиться в редакції
Отримано 12.02.16 ■

Скалий Н.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, кафедра нефрологии и ПЗТ, г. Киев

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИИ

Резюме. В статье освещена проблема поиска ранних доклинических маркеров диагностики диабетической болезни почек, а именно гиперfiltrации и функционального почечного резерва, отражающих начальные структурные и функциональные изменения при диабетической нефропатии, предложены возможности коррекции данных нарушений с целью предупреждения прогрессирования поражения почек.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гиперfiltrация, медикаментозная коррекция, ИАПФ, БРА.

Skaliy N.M.

Department of Nephrology and RRT of National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

DRUG TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY ON HYPERFILTRATION STAGE

Summary. In the article deals with the problem of early clinical diagnosis markers of diabetic kidney disease, namely hyperfiltration and renal functional reserve, reflecting first structural and functional changes in patients with diabetic nephropathy, offered the possible ways of disorders correction to prevent the progression of renal disease.

Key words: diabetic nephropathy, hyperfiltration, drug treatment, ACEI, ARB.