

Гоженко А.І.¹ , Іванов Д.Д.² ¹ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України, м. Одеса, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Що може дати для клінічної практики тандем патофізіолога та клініциста?

For citation: *Počki. 2024;13(2):96-100. doi: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.451*

Резюме. Хвороби нирок, починаючись із гострого ураження нирок, гострої хвороби нирок або маючи невизначений дебют, як правило, прогресують у хронічну хворобу нирок (ХХН). Патоморфоз прогресування розвивається із переважним пошкодженням клубочка за рахунок гломерулярного фільтра або канальців, найчастіше проксимального відділу. Міжнародними настановами визначено два показники, які визначають прогноз перебігу або прогресування ХХН, а саме: альбумінурія та швидкість клубочкової фільтрації. Інші критерії, як-от значення артеріального тиску, патоморфологічні зміни або багатофакторні калькулятори, як правило, запропоновані для окремих нозологічних форм. Проте вірогідно визначити прогноз прогресування ХХН є досить складним завданням. Нами запропоновано застосовувати визначення функціонального ниркового резерву для оцінки кількості функціонуючих нефронів, що разом із артеріальним тиском, ступенем альбумінурії та швидкістю клубочкової фільтрації дозволяє більш коректно оцінювати подальший прогноз перебігу ХХН.

Ключові слова: функціональний нирковий резерв; хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; гостра хвороба нирок; патогенез хвороб нирок

У нефрології, як у будь-якій галузі клінічної медицини, основою діагностики та лікування є нозологічний підхід. Існуюча класифікація передбачає розподіл нозології на дві основні групи, а саме: гостра та хронічна хвороба нирок (рис. 1). По суті, це два можливі типи варіанти розвитку нефрологічної патології, основними критеріями яких є наявність і ступінь азотемії та/або кількість сечі за визначений проміжок часу.

Більш детальна нозологічна характеристика наведена в табл. 1 (адаптовано за A.S. Levey, 2022 [1]).

Зверніть увагу, що визначення ГХН у рекомендаціях KDIGO-2024 [3] цитується за N.H. Lameire, A. Levin, J.A. Kellum et al. [2], а оригінальна трактовка наведена на рис. 2.

З патоморфологічної точки зору динаміка цих процесів обумовлена двома послідовними етапами: пошкодження діючих нефронів зі зниженням їх функції та зменшенням первинної кількості функціонуючих нефронів. Причиною зменшення кількості функціону-

ючих нефронів є вмикання механізму авторегуляції, а саме реакції зміни ультрафільтрату на існуючий руйнуючий фактор, що, наприклад, характерно для гострого ураження нирок. Спочатку це пристосувальна реакція, яка розвивається паралельно тяжкості пошкодження нефронів і супроводжується зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, пізніше — загибель нефронів.

Прогресування ниркового процесу може відбуватися із переважним пошкодженням клубочка або канальців. Нагадаємо, що профільтрований білок і альбуміни повністю реабсорбуються в проксимальному канальці. Цей поріг реабсорбції має майже двократний запас. Зрозуміло, що альбумін виявляється в сечі вже тоді, коли його двократний надлишок далі не може вже реабсорбуватися. Таким чином, наявність будь-якої кількості альбуміну в сечі вже є патологічною зміною, адже не може існувати «нижнього» нормального рівня альбуміну в сечі. Саме тому прогноз перебігу хронічної хвороби нирок будується на показниках альбумінурії і

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології та ЕТ, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: ivanovdd@ukr.net; президент Української асоціації нефрологів, президент Української асоціації дитячих нефрологів, Міжнародне товариство нефрології (ISN)

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and ET, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, International Society of Nephrology (ISN)

Full list of authors information is available at the end of the article.

швидкості клубочкової фільтрації. Клініцистам добре відомо, що рівень альбумінурії A3 неможливо медикаментозно понизити до A1 (за винятком нефротичного синдрому).

Існує можливість виявлення такої альбумінурії/протеїнурії, що знаходиться за межами її верифікації в аналізах сечі. При цьому порівнюється екскреція білка за 1 хв в умовах добового діурезу та при сольовій пробі під час визначення функціонального ниркового резерву (ФНР). Встановлено, що й під час проведення проби на протеїнурію за одиницю часу чи перерахунку на 1 мл клубочкової фільтрації альбумінурія зростає, тобто спостерігається збільшення питомої протеїнурії, це свідчить про те, що у частини пошкоджених нефронів знижується клубочкова фільтрація за механізмом канальцево-клубочкового балансу. Це призводить до зниження протеїнурії, а дані про зростаючу протеїнурію при сольовому навантаженні свідчать про реальний ступінь пошкодження усіх нефронів [5].

Інший сценарій прогресування хвороби нирок — це порушення канальцевих функцій, які виникають найчастіше на тлі вазоконстрикції другої капілярної системи нефрона. Зниження кровотоку в цьому сегменті викликає ішемію канальців, зменшення постачання енергії та втрату функції канальців (рис. 3). Яскраві клінічні прояви — це тубулопатії, інтерстиціальний нефрит та вікова сільвтрачаюча нирка. Так, у людей похилого віку пошкодження ниркового епітелію, осо-

бливо проксимального відділу нефрона, призводять до значного зниження реабсорбції натрію, яке неможливо компенсувати за рахунок тільки тубулотубулярного балансу зі збільшенням реабсорбції в дистальних канальцях, внаслідок чого єдиним можливим механізмом компенсації є зменшення ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації до таких величин ультрафільтрату, які здатні реабсорбуватись нирковими канальцями. Отже, спочатку зменшення швидкості клубочкової фільтрації є компенсаторним явищем в цієї категорії людей. У патогенезі цих станів головною ланкою є порушення енергозалежного механізму транспорту електролітів, насамперед натрію і, меншою мірою, калію. Проте цей процес не характеризується міжнародними настановами та клінічними рекомендаціями за окремими показниками. Лише в класифікації хронічної хвороби нирок у дітей в Україні виділяється зниження концентраційної функції як перша можлива стадія хронічного захворювання нирок, яка, до речі, може мати оборотний характер.

Але є єдиний маркер, що характеризує процеси порушення клубочкової фільтрації (перший і найстаріший у філогенезі процес функціонування нирок) і проксимального й дистального канальців — це натрійурез, який впливає і на водовидільну функцію нирок. Відомо, що існує внутрішньонефронна компенсація за типом канальцево-канальцевого балансу — пригнічення реабсорбції в проксимальних канальцях

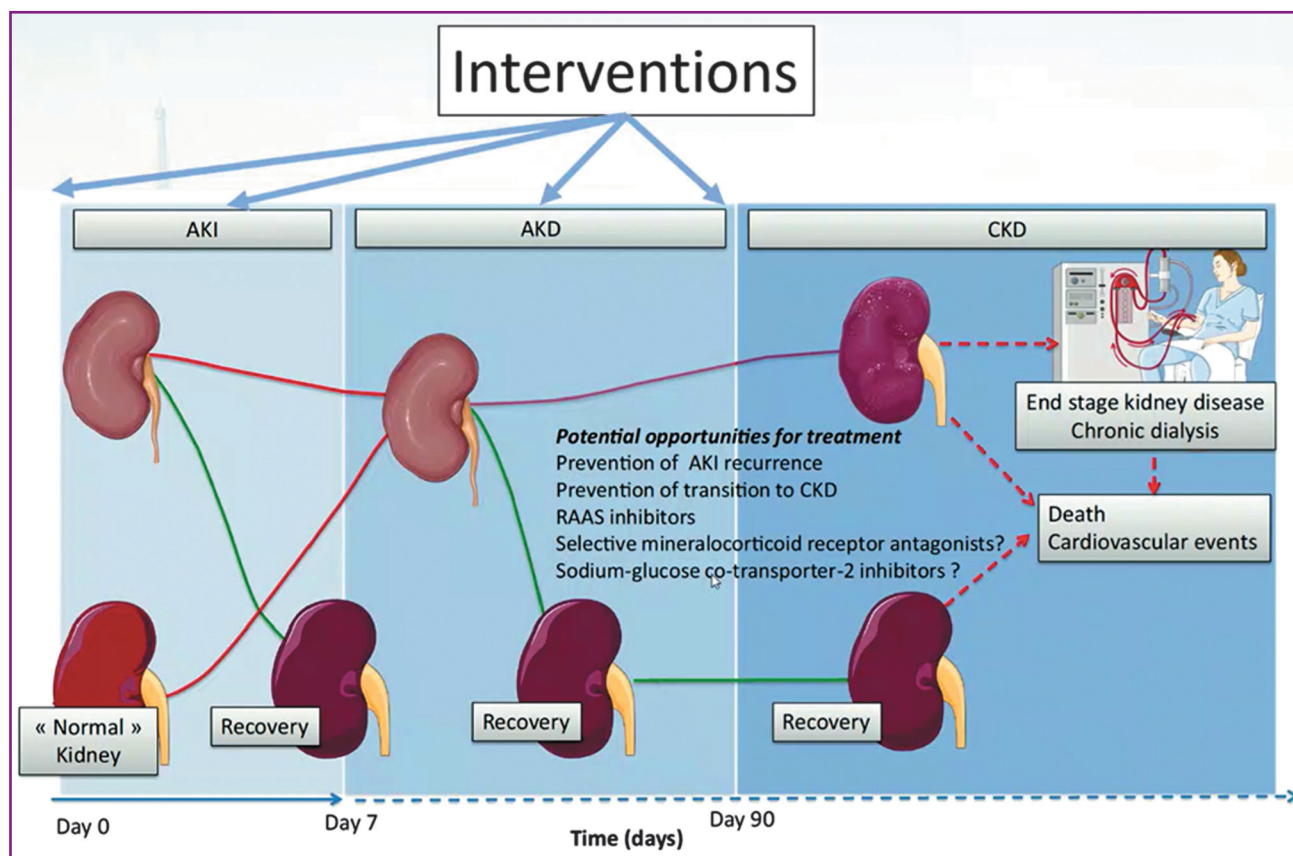


Рисунок 1. Патоморфоз гострого та хронічного ниркового процесу (доповідь Stephane Gaudry, ERA Congress, 2023)

компенсується збільшенням транспорту натрію в дистальних [5, 6]. Профільтрований натрій, зокрема надлишково профільтрований при гломерулопатіях, активно реабсорбується двічі: у проксимальних і дистальних канальцях. Таким чином, натрійурез сумарно віддзеркалює функціональний стан нирок та його потенційну спроможність у подальшому виконувати гомеостатичну функцію нирок. Зауважимо, що основні засоби ренопротекції, іРААС та іНЗКТГ2, модифі-

кують функцію нирок насамперед через натрійурез. І якщо їх призначення призводить до суттєвого зниження рШКФ або не уповільнює темпи зниження рШКФ протягом першого року після їх призначення, сенсу в продовженні такої терапії для збільшення додіалізного часу вже немає.
Для клініциста, як і для конкретної людини, що звернулась за консультацією нефролога, ключовими є запитання: яка імовірність/ризик переходу процесу у

Таблиця 1. Визначення ГУН, ГХН та ХХН

Нозологія	ГУН	ГХН	ХХН	ВХН
Тривалість	≤ 7діб	≤ 3 місяці	> 3 місяці	Не має значення
Функціональні критерії	Зростання креатиніну ≥ 26 мкмоль/л протягом 48 годин, або збільшення ≥ 1,5 до 1,9 від останнього відомого значення, або кількість сечі < 0,5 мл/кг/год протягом > 6 годин	Аномалії функції та/або структури нирок з наслідками для здоров'я та тривалістю ≤ 3 місяці [2]	рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²	рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², але < 90 мл/хв/1,73 м²
Та/або	Або	Або	Або	Та
Структурні критерії	Чітко не визначені	Наявність маркерів ниркового ураження (найчастіше сечовий синдром)	Наявність маркерів ниркового ураження (найчастіше альбумінурія або дані УЗД)	Відсутність маркерів ниркового ураження

Примітки: ГУН — гостре ураження нирок; ГХН — гостра хвороба нирок; ХХН — хронічна хвороба нирок; ВХН — відсутня хвороба нирок; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; УЗД — ультразвукове дослідження.

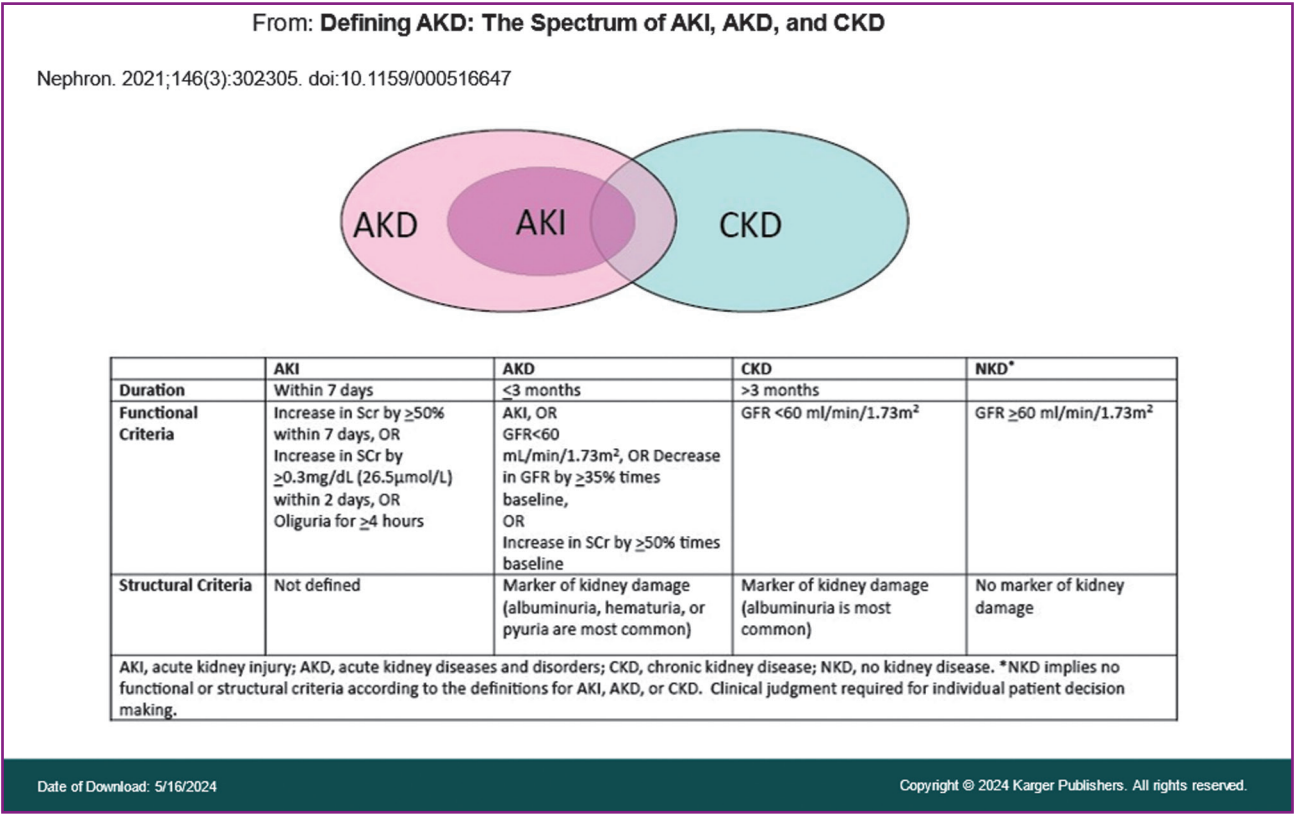


Рисунок 2. Визначення нозологічних станів та їх взаємозв'язок



Рисунок 3. Варіанти пошкодження нирки та їх маркери

зниження рШКФ, у які строки та чи можливий оборотний процес на тлі терапії, і якої саме терапії?

Відповіді на ці запитання можна надати, застосувавши тест із навантаженням натрієм хлоридом — визначення функціонального ниркового резерву. Для проведення клінічної діагностичної проби з метою виявлення ФНР рекомендується пероральний прийом 0,5% розчину натрію хлориду в обсязі 0,5 % від маси тіла [7]. Швидкість клубочкової фільтрації, яка була визначена при такому навантаженні, порівнюється з даними, отриманими під час визначення фільтрації при спонтанному добовому діурезі, або з розрахунковими даними за кліренсовою формулою, показники якої близькі до даних, отриманих при добовому діурезі за кліренсом креатину. У подальшому швидкість клубочкової фільтрації до проби (за формулою або за добовим діурезом) приймається за 100 % з розрахунком у відсотках величини фільтрації після сольового навантаження. Отже, функціональний нирковий резерв визначається як різниця між максимальною та базальною величинами клубочкової фільтрації, вираженої у відсотках.

Встановлено, що ФНР наявний, якщо фільтрація ≥ 10 %, знижений — від 5 до 10 %, а при ≤ 5 % він відсутній. У здорових осіб ФНР може досягати 50 % і більших значень — до 100 %. Стійке зниження або відсутність ФНР свідчить про зменшення кількості нефронів, що діють, а також про можливість явищ гіперфільтрації в них. Якщо за наявності сечового синдрому та зниження клубочкової фільтрації при проведенні проби ФНР виявляється, то це свідчить про те, що у пошкоджених нефронах у стаціонарних умовах зменшується кровотік та фільтрація. У свою чергу, це є адаптивною реакцією, спрямованою на зменшення функціонального навантаження на каналцевий відділ нефрона, що запобігає ренальним втратам електролітів та органічних речовин при пошкодженні каналцевого відділу нефрона. Модифікація проби із застосуванням 0,45% натрію хлориду нами використовується в нефрологічній практиці у нашій клініці [8].

Таким чином, на початку терапії хронічної хвороби нирок її прогноз буде визначатись трьома складо-

вими: збереженням функціональним нирковим резервом (тобто за кількістю функціонуючих нефронів), можливістю етіотропної терапії і засобами ренопротекції.

Терапія ХХН, по суті, ненозологічна, нерідко називається ренопротекцією. Вона має три доказові складові: іРААС, іНЗКТГ2 та антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (бажано нестероїдної структури). Інші засоби, що застосовуються, як, наприклад, АГПП4, піоглітазон, спарзентан, леспедеза головчаста та інші, мають певну доказову базу щодо зниження альбумінурії, проте ще не стали класичними засобами ренопротекції. Застосування ренопротекторної терапії показано

практично всім пацієнтам, а її ефективність сприяє гальмуванню прогресування ХХН.

Друга частина — це етіотропні, патогенетичні або прогресомодифікуючі засоби, які впливають на перебіг конкретної нозологічної форми, наприклад ритуксимаб при нефротичному синдромі або антагоністи BAFF/APRIL цитокінів при ІgA-нефропатії.

Резюмуючи можливості нефролога в лікуванні окремої людини, ми виділимо наступні кроки:

1. Верифікація діагнозу (із проведенням біопсії тоді, коли це показано) із визначенням його генетичної детермінованості (при генетичних хворобах нирок застосування активних методів лікування, окрім генної терапії, недоцільне і може бути небезпечним).

2. Дослідження функціонального ниркового резерву для оцінки кількості функціонуючих нефронів та оцінка прогнозу за рівнем альбумінурії, рШКФ та інших параметрів, якщо вони піддаються оцінці (наприклад, калькулятори qXMD для окремих нозологічних форм та станів), дає можливість моніторувати динаміку ХХН.

3. Оцінка можливостей етіотропної терапії (доказові дані та існуючі настанови) та обґрунтоване її призначення.

4. Застосування ренопротекції (іРААС, іНЗКТГ2, АМКР), режимних заходів та елементів зеленої нефрології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2022;146(3):302-305. doi: 10.1159/000516647.
2. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al.; Conference Participants. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021 Sep;100(3):516-526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the*

Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD): Update 2023. Brussels, Belgium: KDIGO; 2023. 20 p.*

5. *Gozhenko AI. Pathophysiology of the kidneys: from experiment to clinic: Actual speech at the ceremonial meeting of the Academic Council of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine on February 16, 2013. Odessa; 2013. 32 p. Russian.*

6. *Gozhenko AI. Functional renal reserve, mechanisms and role in homeostasis. In: Abstracts of the XVIII Congress of the Ukrainian Physiological Society with international participation. 2010, May 20-22; Odessa, Ukraine. Fiziol Zh. 2010;56(2):273-274. Ukrainian.*

7. *Gozhenko AI, Ivanov DD, Nikitenko OP, Sirman VM. Functional renal reserve: physiology, pathophysiology and diagnosis. Application in practice. Kyiv: Publisher Zaslavsky OYu; 2019. 151 p. Russian.*

8. *Ivanov DD, Gozhenko AI, Savitskaya LM. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. Počki. 2018;7(4):238-244. Ukrainian. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512.*

Отримано/Received 03.04.2024

Рецензовано/Revised 12.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2024 ■

Information about authors

Anatoliy Gozhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: prof.gozhenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Dmytro D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and ET, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ivanovdd@ukr.net; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.I. Gozhenko¹, D.D. Ivanov²

¹State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

What can a tandem of a pathophysiologist and a clinician bring to clinical practice?

Abstract. Kidney diseases, starting from acute kidney injury, acute kidney disease, or having an uncertain onset, often progress to chronic kidney disease (CKD). The pathomorphosis of this progression typically involves predominant damage to the glomerulus, affecting either the glomerular filter or the tubules, primarily in the proximal part. International guidelines identify two key indicators for determining the prognosis and progression of CKD: albuminuria and glomerular filtration rate. Additional criteria, such as blood pressure, pathomorphological changes, or multifactorial

calculators, are usually proposed for specific nosological forms. However, accurately predicting CKD progression remains a challenging issue. We propose using renal functional reserve to estimate the number of functioning nephrons. Together with blood pressure, degrees of albuminuria, and glomerular filtration rate, this approach provides a more accurate assessment of the future course of CKD.

Keywords: renal functional reserve; chronic kidney disease; acute kidney injury; acute kidney disease; pathogenesis of kidney diseases