

© Дорецький В. В., Дорецький Ю. В., 2014

УДК: 616.61-003.4

В.В. ДОРЕЦЬКИЙ, Ю.В. ДОРЕЦЬКИЙ

АУТОСОМНО - ДОМІНАНТНИЙ ПОЛІКІСТОЗ НИРОК – СВІТЛО В КІНЦІ ТУНЕЛЮ?

V.V. DORETSKYI, Y.V. DORETSKYI

AUTOSOMAL - DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE – A GLEAM OF HOPE?

Львівський Національний медичний університет ім. Д. Галицького
Волинська філія кафедри сімейної медицини ФПДО
Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky
Volyn Department of Family Medicine**Ключові слова:** аутосомно-домінантний полікістоз нирок, лікування**Keywords:** autosomal-dominant polycystic kidney disease, treatment**Резюме:** в даному огляді наведено сучасні дані про аутосомно-домінантний полікістоз нирок, його генетику, епідеміологію, патогенез, перебіг, клініку та результати останніх клінічних досліджень.**Summary:** The review contains information about modern conception of autosomal-dominant polycystic kidney disease, its genetics, epidemiology, pathogenesis, course, clinical presentation and the results of recent clinical studies.

Полікістоз нирок – генетичне захворювання, що проявляється кістозним переродженням паренхіми органу.

Для полікістозу характерна наявність множинних кіст в обох нирках. Кісти утворюються за рахунок підвищеної проліферації та диференціації фільтруючого епітелію нефрону. В результаті замість нормальних ниркових каналців утворюються наповнені рідиною пухирі-кісти, що призводить до значного збільшення об'єму нирок (маса нирки хворого може досягати 1-2 кг). За рахунок неповного та неправильного злиття прямих та звивистих каналців нефрону, відбувається утруднення відтоку сечі та утворення в кіст. Кісти в нирках виникають фокально, не більше ніж у 2-5% нефронів, та через збільшення об'єму кіст відбувається здавлення сусідніх здорових нефронів і поступово нирка втрачає здатність фільтрувати.

Вперше термін «полікістоз нирок» запропонував в 1888 р. Felix Lejars (1863–1932). Він встановив двосторонній характер ураження нирок та описав клінічну симптоматику, що дало змогу діагностувати хворобу прижиттєво. Майже до кінця ХІХ ст. діагноз кістозних нирок був виключно анатомічним.

Розрізняють 2 форми захворювання:

- I. Аутосомно-рецесивну полікістозну хворобу нирок (характерна для дитячого віку);
- II. Аутосомно-домінантну полікістозну хворобу нирок (АДПН) (найчастіше починає проявлятися у віці 30-40 років).

Обидві патології відносяться до циліопатій – групи захворювань, для яких характерне порушення нормальної роботи війок на поверхні ряду клітин, за рахунок яких забезпечується «прийм» сигналів із позаклітинного середовища.

Встановлено, що гени, відповідальні за розвиток АДПН, можуть локалізуватись на короткому плечі 16-ї хромосоми (тип 1, зустрічається у 90% випадків) та на довгому плечі 4-ї хромосоми (тип 2, при цьому варіанті термінальна ниркова недостатність (ТНН) може розвинути після 70 років).

АДПН зустрічається в людській популяції з частотою 1/400 - 1/1000. Чоловіки та жінки хворіють однаково часто (ЧІ:ЖІ). Загальна кількість хворих на АДПН у світі нараховує до 10-12 млн. осіб.

АДПН у 90% випадків передається генетично від батьків.

АДПН у 10% випадків – результат спонтанних мутацій гену.

У світі серед ниркових захворювань АДПН займає від 0,17% до 16,5%. Середня тривалість життя хворих становить 50 років.

При полікістозі нирок часто розвиваються кісти у: печінці (38%-65%), підшлунковій залозі, яйниках, щитоподібній залозі, сім'яних міхурцях. Паралельно можуть розвинути пролапс мітрального клапану (25%), дивертикульоз товстого кишківника, аневризми судин головного мозку та аорти (8% -10%).

В стадії компенсації (як правило у віці старшому 10-15 років) може відмічатись загальна слабкість, головний біль, біль у попереку та животі, підвищення АТ (60%). Можлива гематурія. Нирки збільшені в об'ємі, не болючі.

В стадії субкомпенсації з'являються ознаки хронічної ниркової недостатності (ХНН): спра-

Дорецький Віктор Васильович
doreckiy@mail.ru

га, сухість в роті, посилення головного болю, підвищення та стійкість АТ, гіпо- та ізостенурія, гематурія, лейкоцитурія (піелонефрит), протеїнурія (до 1г/л). Можлива ниркова колька, якщо розвивається нефролітіаз.

Стадія декомпенсації проявляється клінічною термінальною уремією.

У 20% довгий час захворювання ніяк не проявляється і кісти можуть бути виявлені випадково при ультразвуковому дослідженні (УЗД), комп'ютерній томографії (КТ), магнітно-резонансній томографії (МРТ), при оперативному втручанні.

Допомагають у встановленні діагнозу також екскреторна урографія та ретроградна пієлографія.

Під час УЗД в нирці візуалізуються множинні анехогенні структури, що відповідають кістам.

Захворювання протікає повільно, роками, з поступовим формуванням ХНН. Різке погіршення стану відбувається при приєднанні вторинної інфекції. Діагноз, як правило, встановлюється у віці 30-40 років. Тривалість життя хворого після встановлення діагнозу зазвичай становить 10 – 15 років.

Полікістоз може призводити до таких ускладнень: хронічний піелонефрит, нагноєння кіст, нефрогенна гіпертонія, уролітіаз, ХНН, онкопатологія, туберкульоз.

Прогноз захворювання несприятливий у молодому віці (у зв'язку з раннім розвитком ускладнень) та відносно сприятливий після 40 років.

Специфічного лікування на даний час не розроблено.

Використовуються:

- ренопротекція;
- гіпотензивна терапія;
- лікування інфекційних ускладнень;
- замісна ниркова терапія;
- ігніпунктура (декомпресія ПН), якщо кіста більша 6-8 см.

Проф. Olivier Devuyst з Інституту фізіології у м. Цюріху очолював клінічне дослідження, результати якого були опубліковані недавно у журналі «New England Journal of Medicine» [9]. В центрі дослідження стояло питання чи зможе Толваптан призупинити розвиток полікістозу нирок шляхом зменшення розміру кіст та їх росту. Толваптан (Samsca) – селективний блокатор рецепторів V2-вазопресину, що знижує дію антідиуритичного гормону вазопресину та сприяє посиленому сечовиділенню. Як тільки виникає кіста, відбувається секреція рідини, розширення кісти і фіброз, які проходять паралельно. Ця рідина містить кілька різних факторів росту і один із них-вазопресин.

Протягом 3 років 1400 пацієнтів у 129 медичних центрах в різних точках планети приймали препарат Толваптан.

В цій групі, порівняно з групою плацебо:

- зменшився загальний об'єм нирок;
- зменшилась частота ускладнень;
- зменшився больовий синдром;
- сповільнився розвиток ниркової недостатності.

Разом з тим встановлено, що Samsca (Толваптан) має побічну дію: посилення сечовиділення, спраги, збільшення рівня ферментів печінки та натрію в крові. У 22 хворих з 1400 було відмічено підвищення трансаміназ та білірубину майже у три рази. Відмічались також наступні симптоми: слабкість, анорексія, дискомфорт у верхній, правій частині живота, темна сеча, жовтяниці. Після відміни препарату Толваптан загальний стан хворих покращувався.

За словами дослідників, побічна дія препарату проявляється уже в перші 18 міс. терапії. В такому разі слід припинити вживати Толваптан (Samsca) і ніколи не повертатися до повторного прийому.

12 квітня 2013 р. японська фармацевтична компанія Оцука Фармасьютікал (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) заявила, що Управління контролю якості продуктів та лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) прийняло для розгляду її заявку на реєстрацію нового препарату Толваптан (tolvaptan) в якості потенціального препарату для лікування аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (ПХН).

Керівник нового дослідження Томас Веймбс (Thomas Weimbs), професор кафедри молекулярної та клітинної біології і біології розвитку із Каліфорнійського Університету в Санта-Барбарі, більше 10 р займався вивченням полікістозної хвороби нирок.

В 2006 р. співробітники лабораторії Веймбса встановили, що лікарський препарат рапаміцин, що протягом багатьох років застосовується в якості імуносупресивного препарату, ефективно запобігає прогресуванню полікістозної хвороби нирок на моделі захворювання у мишей [7].

Рапаміцин (Сіролімус) – антибіотик, імунодепресант, що застосовується для боротьби з відторгненням трансплантованих органів та тканин, особливо нирок.

Механізм дії рапаміцину полягає в інгібуванні клітинної відповіді на інтерлейкін-2 і блокуванні таким чином активації Т- і В-клітин. В клітині Сіролімус зв'язується з цитозольним білком FKBP12, після чого комплекс сіролімус-FKBP12 зв'язується з серин-треоніновою кіназою mTOR та блокує її сигнальний шлях, що регулює ріст, проліферацію та діяльність клітини.

mTOR- серин-треонінова протеїнкіназа, білок який регулює ріст, проліферацію, виживання клітин, синтез білка, транскрипцію.

Присутність поліцистину контролює дію mTOR.

При АДПН поліцистин не може блокувати діяльність mTOR. Це призводить до проліферації клітин - утворення кісти і її збільшення. Рапаміцин - один з найспецифічніших лікарських препаратів, що діє на молекулярному рівні, оскільки він впливає лише на білок mTOR. Проблема полягає в тому, що білок mTOR функціонує у багатьох тканинах і органах, і застосування рапаміцину, таким чином, викликає побічну дію з боку цих структур. При проведенні великого клінічного дослідження у країнах Європи, виявилось, що безпечна доза Рапаміцину, що не викликає побічних дій у хворого ПХН, надто мала для того, щоб знищити кісти в нирках.

Вчені із Каліфорнійського Університету в Санта-Барбарі (UC Santa Barbara, UCSB, США) та біотехнологічної компанії Endocyte Inc. в лабораторних умовах продемонстрували ефективність застосування нового лікарського препарату для лікування хворих на АДПН.

Крістофер П. Лимон (Christopher P. Leamon), віце-президент по питанням досліджень біотехнологічної компанії Endocyte Inc., яка займається розробкою протипухлинних лікарських препаратів, пояснив, що багато злоякісних пухлин мають високу афінність до солей фолієвої кислоти. Його компанія успішно втілює направлену дію на ракові клітини шляхом зв'язування фолатів з відповідними протипухлинними лікарськими препаратами.

Лимон та Веймбс встановили, що у тканинах кіст мишей та людей з полікістозною хворобою нирок дійсно експресуються рецептори до фолатів. Спеціалісти компанії Endocyte Inc. синтезували новий варіант рапаміцину, який називається фолат-кон'югований рапаміцин (folate-conjugated rapamycin, FC-para). Новий лікарський препарат був протестований в лабораторії Веймбса, і виявилось, що він з високою ефективністю запобігає росту ниркових кіст на моделі ПХН у мишей. Препарат FC-para доставляє рапаміцин переважно в нирки, що дозволяє побороти проблему з виникненням побічних дій [6].

Проте клінічне випробовування препарату буде можливим через кілька років.

Дослідження HALT Progression of Polycystic Kidney Diseases (рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що здійснювалось впродовж 2006-2011 рр. показало, що інгібітори АПФ при АДПН знижують АТ, зменшують протеїнурію, але не впливають на результати даного захворювання [2].

Дослідження Effect of Statin Therapy on Disease Progression in ADPKD (рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що здійснювалось в ті ж терміни, засвідчило, що призначення статинів виправдане, оскільки вони корегують гіперліпідемію, яка прискорює прогресування ХНН, та мають, таким чином,

гальмуючий вплив на проліферацію [5].

Дослідження Somatostatin in ADPKD (одноцентрове, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що проводилось протягом 2006-2009 рр. показало: загальний об'єм нирок залишився практично незмінним у хворих, що отримували Октреотид ЛАР (соматостатин) ($+0,25 \pm 7,53 \%$) і значно збільшився у тих, що отримували плацебо ($+8,61 \pm 10,07 \%$). Октреотид ЛАР добре переносився і приводив до зменшення больового синдрому та збільшенні фізичної активності хворих [1,3].

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Caroli A.* Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial / *Caroli A., Perico N., Perna A., Antiga L., Brambilla P., Pisani A., Visciano B., [et al.] // The Lancet.* – 2013. – V. 382. – Issue 9903. – P. 1485-1495.
2. *Chapman A.B.* The HALT Polycystic Kidney Disease Trials: Design and Implementation / *Chapman A. B., Torres V. E., Perrone R. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology* – 2010. – Vol.5. – P.102-109.
3. *Hogan M.C.* Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver / *Hogan M. C., Masyuk T. V., Page L. J., [et al.] // Disease J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1052-1061.
4. *Schrier R.W.* Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients/ *Schrier R.W. // Nephrology (Carlton).* – 2006. - V. 1(2). – P.124-130.
5. *Schrier R. W.* Lipids and renal cystic disease / *Schrier R. W., Levi M. // Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. 25(11). – P. 3490-3492.
6. *Shillingford J. M.* Folate-Conjugated Rapamycin Slows Progression of Polycystic Kidney Disease / *Shillingford J. M., Leamon C. P., Vlahov I. R., Weimbs T. // J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – V. 23(10). – P.1674-1681.
7. *Shillingford J. M.* Rapamycin Ameliorates PKD Resulting from Conditional Inactivation of Pkd1 / *Shillingford J. M., Piontek K. B., Germino G.G., Weimbs T. // J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – V. 21(3). - P. 489-497.
8. *Torres V.E.* Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials / *Torres V. E., Chapman A. B., Perrone R. D., [et al.] // Kidney Int.* – 2012. – V. – 81(6). – P. 577-585.
9. *Torres V. E.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / *Torres V. E., Chapman A. B., Devuyst O., [et al.] // N. Engl. J. of Med.* – 2012. – V. – 367. – P. 2407-2418.

Надійшла до редакції 20.01.2014

Прийнята до друку 27.01.2014