

Л.А. Перерва, к.м.н., городская клиническая больница № 2 г. Харьков

# Диабетическое поражение почек: проблемы, достижения, задачи на будущее

**Сахарный диабет (СД) приобрел масштабы неинфекционной эпидемии XXI века. По некоторым данным, сегодня это заболевание охватило около 255 млн человек, а согласно прогнозам ВОЗ к 2025 году «сахарная болезнь» достигнет 380 млн. Украина, к сожалению, не осталась в стороне от этой тенденции, имея, по последним данным, более 1,1 млн больных СД.**

**Хронические (поздние) осложнения СД встречаются у 50-80% больных, они являются неотъемлемым компонентом длительно текущего и некомпенсированного заболевания. Каждый год в мире проводится более 1 млн ампутаций ног, больше 600 тыс. больных полностью теряют зрение, у полмиллиарда пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), что требует дорогостоящего лечения гемодиализом и неизбежной пересадки почки.**

Одним из наиболее серьезных сосудистых осложнений СД считается диабетическая нефропатия (ДН). Ведущей причиной смертности больных СД 1 типа во всем мире является ХПН, развившаяся вследствие диабетического поражения почек. У больных СД 2 типа ДН находится на втором месте среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. От ХПН умирает каждый третий больной с СД 1 типа и 20-25% пациентов с СД 2 типа. По необходимости применения хронического гемодиализа или трансплантации почки СД находится на 2-3-м месте в Европе и лидирует в США. В настоящее время до трети больных в центрах гемодиализа составляют пациенты с ДН. Тяжесть общего состояния пациентов с СД и ХПН на фоне ДН предполагает их низкую выживаемость. Трагизм ситуации заключается еще и в том, что от ХПН погибают преимущественно люди трудоспособного возраста. В связи с этим попытки найти подходы к замедлению темпов прогрессирования почечной дисфункции приобретают социально-экономическое значение.

## Терминология

Согласно определению ДН – это специфическое поражение сосудов почек при СД, которое сопровождается формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием ХПН.

Что касается терминов, которые относятся к различным вариантам поражения почек, то в 2002 г. в США было предложено ввести обобщающий термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Под ХБП понимают любое поражение почек, которое может прогрессировать вплоть до терминальной стадии ХПН, причем в основу классификации ХБП было положено определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – показателя, который наиболее точно характеризует стадию поражения почек и долговременный прогноз пациента. В 2005 г. на II съезде нефрологов Украины термин «хроническая болезнь почек» был утвержден в нашей стране. В 2007 г. KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) был принят новый термин, объединивший диабет и ХБП – «диабетическая болезнь почек» (ДБП). Таким образом, если у больного с СД более чем 3 мес обнаруживаются изменения в анализах мочи или крови или СКФ <60 мл/мин, следует диагностировать ДБП. Однако, как показывает анализ литературы, в настоящее время термины «диабетическая нефропатия», «хроническая болезнь почек», «диабетическая болезнь почек» мирно сосуществуют.

## Патогенез

В патогенезе ДБП принимают участие многие факторы, в том числе метаболические (гипергликемия,

дислипидемия, неферментативное гликозилирование, полиоловый путь окисления глюкозы, оксидативный стресс и др.), гемодинамические (артериальная гипертензия, клубочковая гиперфильтрация, повышение уровня вазоактивных гормонов), генетические (полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); I/D), экзогенные (потребление белка, курение). Все они приводят к активации внутриклеточных сигнальных путей, усилению секреции факторов роста и провоспалительных медиаторов и далее – к разрастанию внеклеточного матрикса, повышению сосудистой проницаемости, появлению протеинурии. Вышеописанные патофизиологические и патоморфологические изменения при ДБП запускает все та же гипергликемия, и как только показатель гликозилированного гемоглобина начинает подниматься >6,5%, создаются условия для быстрого развития микрососудистых осложнений. По данным выборочных обследований, уровень HbA<sub>1c</sub> <8% наблюдается у 42,6% пациентов нашей страны, у остальных он >8%.

В то же время результаты клинических исследований DCCT и UKPDS показывают, что адекватный контроль гликемии позволяет предупредить развитие ДБП. Более того, описаны случаи полного регресса ДН на фоне длительной эугликемии. Так, по данным P. Fioretto и соавт. (1998), у 33-летней женщины с длительным анамнезом СД 1 типа и ДБП через 10 лет после трансплантации поджелудочной железы отмечалась полная регрессия гломерулосклероза с восстановлением структуры клубочков.

На более поздних стадиях ДБП среди факторов, ускоряющих развитие ХПН, лидирует артериальная гипертензия (АГ). Например, при артериальном давлении (АД) более 160/100 мм рт. ст. вероятность развития ХПН у больных диабетом повышается в 30 раз по сравнению с лицами без этого заболевания. Об эффективности контроля АД в торможении прогрессирования ДБП свидетельствуют следующие цифры: при АД 130/80 мм рт. ст. ХПН может развиться лишь через 30 лет, при 140/90 мм рт. ст. – через 15 лет, а при 160/100 – через 5 лет.

При сочетании обоих факторов риска – наличия некомпенсированного СД и высокого АД (140/90 мм рт. ст.) – частота развития ДБП составляет 40-50%, то есть почки поражаются практически у каждого второго такого пациента; при компенсированном диабете, но высоком АД – это 20-30% пациентов; а при нормальных показателях гликемии и АД – лишь 5%.

ДН прогрессирует постепенно, проходя ряд патогенетических стадий развития, причем ранние проявления поражения почек при СД протекают субклинически и требуют применения

специальных диагностических подходов для их выявления. Клинические признаки поражения почек отмечаются при гибели большого количества нефронов, при склерозе 50-75% клубочков.

Наиболее полно стадийность клинического течения диабетического поражения почек с учетом морфологических и патогенетических особенностей представлена в классификации С.Е. Mogensen (1983):

- Стадия гиперфункции – гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, микроальбуминурия <30 мг/сут. Наблюдается в дебюте СД.
- Стадия начальных структурных изменений почек – утолщение базальной мембраны капилляров, экспансия мезангиума, гиперфильтрация, микроальбуминурия <30 мг/сут. Длительность СД >2 лет, но <5 лет.
- Стадия начинающейся ДН – микроальбуминурия от 30 до 300 мг/сут, нормальная или умеренно повышенная СКФ. Длительность СД >5 лет.
- Стадия выраженной ДН – протеинурия, АГ, снижение СКФ, склероз 50-75% клубочков. Длительность СД >10-15 лет.
- Стадия уремии – СКФ <10 мл/мин, тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз. Длительность СД больше 15-20 лет.

Первые три стадии ДН протекают без клинической симптоматики. Как уже говорилось ранее, плохой гликемический контроль в течение первых 5 лет заболевания значительно увеличивает риск развития ДБП. При тщательном контроле гликемии и нормализации внутрипочечной гемодинамики и объема почек, что может быть достигнуто при длительном применении ингибиторов АПФ на начальных стадиях заболевания, возможны стабилизация и замедление прогрессирования ДН. Появление же протеинурии указывает на значительный деструктивный процесс в почках, при котором около 50-75% клубочков уже склерозировано, а морфологические и функциональные изменения приняли необратимый характер. Показано, что с момента появления протеинурии СКФ прогрессивно снижается со скоростью около 10 мл/мин/год, что приводит к конечной стадии почечной недостаточности через 7-10 лет. На стадии клинического проявления ДБП практически не удается никакими терапевтическими вмешательствами замедлить прогрессирование нефропатии и время наступления ее уремической стадии.

## Диагностика

Основным маркером поражения почек продолжает оставаться определение микроальбуминурии (МАУ). Для этого используют суточную (МАУ 30-300 мг/сут) или утреннюю порцию

мочи (МАУ 20-200 мкг/мин). При наличии первого положительного результата исследование проводят трижды в течение месяца и в случае получения двух положительных результатов устанавливают диагноз ДН. Следует помнить, что на экскрецию альбумина с мочой могут влиять различные биологические факторы (физическая нагрузка, белковая диета и др.), сопутствующие заболевания, декомпенсация углеводного обмена, которые могут обусловить ложноположительный результат.

Косвенно о МАУ можно судить по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи. При этом показатель <3,5 считается нормальным, 3,6-9,9 – сомнительным (необходимо повторное исследование), >10 – свидетельствует о МАУ и начале ДБП.

Ранним маркером ДБП, уступающим, однако, МАУ в надежности, является нарушенная внутрипочечная гемодинамика, в частности гиперфильтрация. Показателем гиперфильтрации является СКФ >140 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Больные СД 1 типа, заболевшие в постпубертатном возрасте, должны начать обследоваться на наличие МАУ через 5 лет от начала заболевания; пациенты у которых СД 1 типа дебютировал в раннем детском возрасте, должны обследоваться ежегодно начиная с 10-12 лет; заболевшие в пубертатном возрасте (10-15 лет) – сразу при установлении диагноза. Больным СД 2 типа скрининг на наличие МАУ проводится сразу после установления диагноза СД.

## Лечение

Следует помнить, что комплексный терапевтический подход позволяет на ранних стадиях остановить, а на поздних – замедлить прогрессирование потери функции почек.

На стадии микроальбуминурии важное значение имеет компенсация углеводного обмена и назначение ингибиторов АПФ, которые сегодня признаны стартовым препаратом в лечении ХБП. Следует отметить, что дозу ингибитора АПФ необходимо титровать до целевой или максимально переносимой. Чем выше переносимая доза ингибитора АПФ, тем выше антипротеинурический и, вероятно, антисклеротический эффект. Нужно помнить, что препараты с почечным путем выведения (периндоприл, лизиноприл, эналаприл) имеют более выраженный антигипертензивный эффект; напротив, препараты с печеночным путем выведения (спираприл, моэксиприл) более безопасны при значительном снижении СКФ. Согласно данным доказательной медицины ни один из ингибиторов АПФ не имеет преимуществ перед другими, однако более эффективны высокие дозы препаратов.

Кроме того, пациентам с диагностированной микроальбуминурической стадией ДН необходимо ограничить употребление животных белков до 1,0 г/кг массы тела. Возможно применение низкомолекулярных гепаринов.

На более поздних стадиях ДН (при появлении стойкой протеинурии) нормализация уровня гликемии теряет свою первостепенную важность и максимум усилий должны быть направлены на стабилизацию АД, так как этот

показатель определяет дальнейшую скорость прогрессирования диабетического поражения почек (как известно, европейское руководство ESH/ESC (2007) определило целевые значения АД при СД <130/80 мм рт. ст., а при наличии поражения почек <125/75 мм рт. ст.).

Для снижения АД используют комбинации ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретика, селективного β-блокатора (небиволол, бисопролол) и отдельных антагонистов кальция (фелодипин, лерканидипин). Важно помнить о свойственном больным СД колебании АД (отсутствие ночного снижения и максимальные цифры АД в утренние часы), что делает целесообразным назначение гипотензивных препаратов вечером.

Среди диуретиков предпочтение отдается тиазидоподобным (индапамид, ксипамид) или петлевым (торасемид). Известно, что торасемид имеет лучший в сравнении с фуросемидом профиль по кардиоваскулярным рискам, однако при терминальной стадии ХПН мочегонный эффект фуросемида более выраженный. Доза индапамида составляет 0,625 или 1,25 мг/сут для длительного приема, ксипамида – 10-80 мг/сут (выше при меньшей СКФ), торасемида – 5-200 мг/сут, фуросемида – 10-500 мг/сут. Большие дозы торасемида и фуросемида назначаются на 1-2 дня, затем перерыв 1-2 дня.

При наступлении терминальной стадии ХПН прибегают к методам заместительной почечной терапии, которые включают трансплантацию (пересадка только почки, сочетанная пересадка поджелудочной железы и почки, пересадка поджелудочной железы после трансплантации почки), гемодиализ и перитонеальный диализ. Заместительную почечную терапию больным СД с терминальной стадией ХПН необходимо применять раньше, чем у пациентов без СД (при СКФ <15 мл/мин). Более раннее начало целесообразно у пациентов с неконтролируемой гиперволемией или АГ, при анорексии, кахексии, постоянной рвоте в результате уремии и гастропареза.

При ведении пациентов с СД и терминальной стадией ХПН необходима своевременная коррекция и лечение таких часто возникающих патологических состояний, как АГ (препаратами выбора являются ингибиторы АПФ и БРА), гиперволемиа (корректируется ограничением употребления соли и назначением петлевых диуретиков), гипергликемия, недостаточное питание, бактериальные инфекции, анемия (для коррекции уровня гемоглобина используют эритропоэтины, препараты железа), гиперкальциемия, гипокальциемия.

Что касается углеводного обмена, то у больных СД с почечной недостаточностью, с одной стороны, отмечается усиление инсулинорезистентности, с другой – снижение клиренса инсулина, что может провоцировать развитие гипогликемии. Диализ, как правило, уменьшает потребность в инсулине за счет снижения инсулинорезистентности, хотя у некоторых пациентов она может увеличиваться – при повышении аппетита и большем количестве принимаемой пищи. Поскольку сложно предвидеть, как может измениться уровень глюкозы крови – в сторону гипер- или гипогликемии, необходим постоянный контроль этого показателя.

Кроме того, к настоящему времени в ряде исследований доказана возможность применения и эффективность

антиоксидантной терапии для замедления темпов прогрессирования ДБП. Положительные результаты получены при применении сухого красного вина (400 мл/сут на протяжении 2 нед), витамина Е (1800 МЕ/сут в течение 4 мес), комбинации витаминов и минералов, альфа-липоевой кислоты, статинов и БРА у больных СД на ранних стадиях поражения почек.

### Профилактика ДН

В настоящее время возможности профилактики ДН и замедления темпов ее прогрессирования значительно ограничены. Доказанной эффективностью в предупреждении развития ДН у больных СД 1 и 2 типа, а также в некоторой степени замедлении скорости ее прогрессирования обладает контроль гликемии (пероральные сахароснижающие средства, инсулин) и АД (ингибиторы АПФ, БРА). Нефропротекторным является уровень гликозилированного гемоглобина <7%, препрандиальный уровень гликемии 4,99-7,21 ммоль/л, постпрандиальный <9,9 ммоль/л. Целевой уровень АД для больных СД <130/80 мм рт. ст., для пациентов с ДБП <125/75 мм рт. ст.

### Задачи на будущее

Несмотря на определенные достижения в продлении жизни больных с ДБП, эта область медицины по-прежнему остается проблемной. Конечно, наука не стоит на месте, и можно говорить о существенном прогрессе в лечении таких пациентов: внедрены новые безопасные и эффективные сахароснижающие средства, включая новые аналоги инсулина; есть огромный арсенал антигипертензивных препаратов (в первую очередь препараты из группы БРА) и средств, нормализующих липидный обмен (статины, фибраты). Разработаны качественные методы диагностики ДН на ее первой, обратимой стадии – микроальбуминурии. И все же это опасное осложнение диабета продолжает прогрессировать. К тому же, по мере развития ДН и перехода МАУ в необратимые стадии – протеинурию, а затем и ХПН, нарастает риск сердечно-сосудистых осложнений и увеличение смертности больных.

Анализируя структуру диализной службы в Украине, можно сделать вывод, что больные диабетом обеспечены диализными местами гораздо меньше, чем требуется (для сравнения: в США пациенты с СД занимают почти половину всех диализных мест). Безусловно, такая ситуация в нашей стране не отражает истинной распространенности ДБП, а проистекает из дефицита диализных мест, высокой стоимости данного метода лечения, более плохого прогноза выживания больных СД на диализе, чем у пациентов с первичными почечными заболеваниями, в связи с чем предпочтение отдается более молодым пациентам без СД.

В свете вышесказанного огромное значение в профилактике ДБП приобретает первичное медицинское звено, которое призвано своевременно выявлять ранние стадии ДН, а также мотивировать больных СД на проведение простых необходимых тестов, ведь проверка глюкозы крови натошак занимает 5 с, измерение АД – 30 с, тест на содержание белка в моче – 60 с, тест на МАУ – 10 мин. Таким образом, здоровью пациентов с СД находится в их руках, и гораздо легче предупредить осложнение, чем его лечить.



# АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА

В 2 РАЗА ЭФФЕКТИВНЕЕ

ВИТАМИНА D

предупреждает переломы при любой форме остеопороза

АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА – НОВЫЙ УРОВЕНЬ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА!

ООО «ТЕВА УКРАИНА»  
03680, Киев, ул. Физкультуры 30-Б, БЦ «Фарингейт», 6-й этаж.  
Тел.: (38044) 594 70 80, факс: (38044) 594 70 81  
www.teva.ua

### Доказательная медицина

**Альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) превосходит по эффективности комбинацию природного витамина D и кальция в отношении сохранения минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков при постменопаузальном ОП**

Итальянские исследователи провели сравнение эффективности и безопасности альфакальцидола 1 мкг (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) без добавления в рацион кальция и 880 МЕ природного витамина D в комбинации с кальция карбонатом (1 г кальция) один раз в сутки рет ос при постменопаузальном ОП. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом с двойной маскировкой исследовании в параллельных группах приняли участие 148 женщин европеоидной расы с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови. Исходно, через 12 и 18 мес лечения определяли минеральную плотность костной ткани (МПК). В течение всего периода исследования оценивали безопасность терапии.

В IT-анализ включили 69 пациенток (90,8%) из группы альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) и 67 (93,1%) из группы витамина D. Показатель МПК поясничных позвонков в группе альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) повысился на 0,017 г/см<sup>2</sup> (2,33%) и 0,021 г/см<sup>2</sup> (2,87%) по сравнению исходным значением через 12 и 18 мес терапии соответственно (p<0,001), а в группе витамина D в комбинации с кальцием – только на 0,005 г/см<sup>2</sup> (0,7%) через 12 и 18 мес (статистически недостоверно). Разница между группами по изменению МПК была статистически достоверной в пользу альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) и через 12 (p=0,018), и через 18 мес терапии (p=0,005). В обеих группах было зафиксировано незначительное и статистически недостоверное увеличение среднего показателя МПК бедренной кости. Частота нежелательных реакций была сопоставима при обоих режимах лечения. Различия между группами по уровню кальция в сыворотке крови не установлены.

Таким образом, альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) оказался более эффективным в отношении повышения МПК поясничных позвонков по сравнению с комбинацией природного витамина D и кальция при постменопаузальном ОП, в то время как по

профилю безопасности эти режимы лечения были сопоставимы.

Подготовлено по материалам: R. Nuti et al. Rheumatol Int. 2006 Mar; 26(5): 445-53.

**Аналог D-гормона альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева): новые горизонты в лечении остеопороза**

За последние 30 лет в ряде клинических исследований была показана эффективность аналогов D-гормона (альфакальцидол – Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) в лечении первичного и вторичного остеопороза (ОП), а благодаря развитию биохимических технологий были определены их геномные и внегеномные механизмы действия. В недавних мета-анализах был изучен профилактический эффект витамина D<sub>3</sub> в отношении падений и переломов у лиц пожилого возраста главным образом на основании результатов исследований с применением альфакальцидола и кальцитриола. В будущем необходима четкая дифференциация между применением биологически активных добавок с кальцием и природным витамином D лицами старческого возраста (>75 лет) с дефицитом витамина D и медикаментозным лечением пациентов с установленным диагнозом ОП с помощью аналогов D-гормона (альфакальцидола – Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) независимо от наличия или отсутствия у них дефицита витамина D. Двойной механизм действия аналогов D-гормона на костную ткань и мышцы является уникальным и отличает эти препараты от других средств для лечения ОП. С учетом эффективности в отношении предотвращения падений альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) является отличным выбором для проведения комбинированной терапии ОП, повышающим ее эффективность в плане профилактики переломов, особенно у пожилых пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят выяснить механизм действия аналогов D-гормона на мышцы, нервы, головной мозг и иммунную систему, чтобы определить возможность их применения при других заболеваниях.

H. Orimo, E. Schacht J Rheumatol Suppl. 2005 Sep; 76: 4-10.  
Предоставлено ООО «Тева Украина»