

Диабетическая нефропатия: эпидемиология, патогенез, основные терапевтические направления

В 2000 г. больных сахарным диабетом (СД) во всем мире насчитывалось 171 млн человек, в 2013-м их было уже 382 млн. По прогнозам, к 2035 г. количество пациентов с СД достигнет 592 млн, что составит 8-10% популяции планеты. В 2011 г. только в США 25,8 млн детей и взрослых проходили наблюдение в лечебных учреждениях по поводу СД и примерно 79 млн – в связи с предиабетическим состоянием (Lim A.K., 2014). Глобальное увеличение распространенности СД и метаболических расстройств существенно увеличило риск множества ассоциированных с указанной патологией осложнений, значительно понижающих качество жизни и повышающих уровень смертности пациентов (Reddy M.A. et al., 2013).

Диабетическая нефропатия (ДН), которая проявляется альбуминурией, артериальной гипертензией (АГ) и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развивается у 10-40% пациентов с СД (Caramori M.L. et al., 2003). L. Li и соавт. (2016) отмечают, что ДН сопровождается более резким, по сравнению с недиабетическими нефрологическими заболеваниями, ухудшением функции почек. Пандемия СД чаще всего становится причиной возникновения у пациентов терминальной стадии заболеваний почек (ТСЗП) в большинстве стран мира. В 2009-2011 гг. СД привел к ТСЗП примерно у 60% пациентов в Малайзии, Мексике, Сингапуре и 40-50% – в Израиле, Корее, Японии, США, Новой Зеландии (Centers for Disease Control and Prevention, 2011). У 30-40% пациентов, нуждающихся в почечно-заместительной терапии, почечная недостаточность является следствием ДН, распространенность которой продолжает нарастать, частично из-за того, что выживаемость пациентов с СД 2 типа улучшилась вследствие снижения случаев смертности от сердечно-сосудистых событий (Phillips A.O. et al., 2002).

Предрасполагающие факторы

Факторами риска ДН, идентифицированными при проведении перекрестных секционных исследований, стали:

- негроидная раса;
- генетическая склонность;
- АГ;
- гипергликемия;
- гиперфильтрация;
- курение;
- старший возраст;
- мужской пол;

• преобладание в рационе продуктов с высоким содержанием белка (Ayodele O.E. et al., 2004).

Клиника и особенности патогенеза

Наиболее явным клиническим проявлением ДН является микроальбуминурия (МАУ), которая у 20-40% пациентов с ДН прогрессирует до выраженной нефропатии на протяжении 10 лет и у каждого 5-го из этих больных приводит к ТСЗП (Ayodele O.E. et al., 2004). При отсутствии лечения СД 1 типа у приблизительно 80% пациентов с устойчивой МАУ экскреция альбумина возрастает на 10-20% в год – до наступления выраженной нефропатии. Далее СКФ снижается со скоростью 2-20 мл/мин/год (Molitch M.E. et al., 2004). При СД 2 типа ДН обычно наблюдается уже на момент постановки диагноза, поскольку этот тип диабета способен протекать незаметно в течение продолжительного периода времени. Патогенез СД 1 и 2 типа имеет свои отличия, однако

изменения, которые развиваются вследствие этой болезни в почках (а именно в клубочках, тубулоинтерстициальной ткани и сосудах), мало чем отличаются (Fioretto P. et al., 2007).

Основными звеньями патогенеза ДН являются гипергликемия, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, дислипидемия и провоспалительный цитокиновый баланс (Caramori M.L. et al., 2003; Ayodele O.E. et al., 2004). Гипергликемия повреждает ауторегуляцию клубочка, активируя местную внутрпочечную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что ведет к увеличению давления в капиллярах клубочка и механическому растяжению мезангия (Hollenberg N.K., 2006; Wolf G., 2006).

Диабетическая нефропатия характеризуется структурными и функциональными изменениями. В частности, в клубочках возникают расширение мезангиального комплекса, утолщение базальной мембраны и нодулярный гломерулосклероз (узелки Киммельстиля-Уилсона). На начальных стадиях ДН характеризуется тубулярной гипертрофией, однако позже развиваются интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и гиалиноз артериол. Что касается функции почек, первичной стадией является клубочковая гиперфильтрация, увеличение СКФ и экскреции альбумина с дальнейшим нарастанием протеинурии и снижением СКФ (Klausen K. et al., 2004). При ухудшении функции почки растет артериальное давление (АД), что, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию нефропатии (Klag M.J. et al., 1996).

Диабетическое поражение почек является результатом совокупного вредоносного влияния метаболических и гемодинамических факторов, которые на клеточном уровне ведут к активации внутриклеточных сигнальных путей и факторов транскрипции, вызывая выработку и высвобождение цитокинов, хемокинов и факторов роста, опосредующих и/или усиливающих повреждение почки (Giunti S. et al., 2006).

В патогенезе ДН задействован такой гемодинамический фактор, как дисбаланс между уровнем сопротивления приносящей и выносящей артериол, вследствие которого увеличивается гидростатическое давление в клубочках и гиперфильтрация. Активация РААС ведет к вазоконстрикции выносящей артериолы и выработке провоспалительных и профибротических молекул (Lim A.K., 2014).

Основной метаболический фактор – гипергликемия – способствует увеличению выработки конечных продуктов гликозилирования при неферментном связывании глюкозы с белками, липидами

и нуклеиновыми кислотами. В результате нарушаются структура и функция белков, развиваются оксидативный стресс, экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста (фактор некроза опухоли – ФНО, моноцитарный хемоаттрактантный белок – MCP-1, молекула межклеточной адгезии – ICAM-1, интерлейкин-1, -6, -18) (Sheetz M.J. et al., 2002; Lim A.K. et al., 2012).

Терапия ДН: точки приложения

Основными направлениями лечения пациентов с ДН являются:

- модификация образа жизни;
- строгий контроль гликемии;
- нормализация уровней АД и липидов крови;
- противовоспалительная, антиоксидантная и нефропротекторная терапия.

Низкобелковая диета может сдерживать прогрессирующее снижение функции почек. Введение в рацион белка в пределах 0,8-1,0 г/кг/день у больных макроальбуминурией и ≤0,8 г/кг/день при ТСЗП способно минимизировать уровень экскреции альбумина (American Diabetes Association, 2013). Однако согласно заключению Кокрановского обзора преимущества диеты с ограничением белковых продуктов точно не установлены (Robertson L. et al., 2007).

Не вызывает сомнений, что строгий гликемический контроль замедляет развитие микроваскулярных осложнений СД. Это было подтверждено в исследованиях DCCT, UKPDS, ADVANCE, VADT (Holman R.R. et al., 2008; Perkovic V. et al., 2013; Duckworth W. et al., 2009). Некоторые гипогликемические препараты обладают дополнительными благоприятными эффектами, например тиазолидинионы (пиоглитазон, росиглитазон) продемонстрировали антифибротические и противовоспалительные свойства в отношении почек (Ko G.J. et al., 2008; Ohga S. et al., 2007; Zhang H. et al., 2008), а ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) – противовоспалительные и антиапоптотические (Kodera R. et al., 2014). Ингибиторы натрийзависимого транспортера глюкозы 2 типа (эмпаглифлозин) способны уменьшить гиперфильтрацию, что также положительно влияет на течение ДН (Cherney D.Z. et al., 2014).

Необходимым компонентом снижения риска макро- и микрососудистых осложнений СД является агрессивный подход к лечению дислипидемий. Пациентам с СД присущ особенный тип дислипидемии, заключающийся в повышенном уровне липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также сниженном уровне ЛП высокой плотности, который сопровождается повышенной адгезивностью тромбоцитов

(Moorhead J.F., 1991 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884747/> – b28-dic.212249). Статины способны снижать альбуминурию и уменьшать темп снижения СКФ у пациентов с СД 2 типа (Tonolo G. et al., 2006; Abe M. et al., 2011; Colhoun H.M. et al., 2009). На данный момент статины рекомендованы пациентам с СД и ДН независимо от исходных уровней липидов (Gerstein H.C. et al., 2001). Фенофибраты также обладают нефропротекторными свойствами, способствующими снижению альбуминурии и замедлению падения СКФ (Davis T.M. et al., 2011).

Поскольку у систолическая, и диастолическая АГ ускоряют прогрессирование ДН, необходим также тщательный контроль АД. Американская ассоциация диабета (2013) указывает, что целевое АД у пациентов с СД и АГ должно составлять <140/80 мм рт. ст. Однако некоторые рекомендации включают еще более низкие значения целевого АД для лучшего контроля протеинурии, а именно <130/80 мм рт. ст. (USA National Kidney Foundation, 2012; Ruzicka M. et al., 2014). Для нефропротекции при АГ традиционно используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), нормализующие давление в капиллярах клубочков и снижающие МАУ. В условиях ранней постановки диагноза и адекватного лечения ИАПФ могут замедлить прогрессирование ДН у пациентов с МАУ (USA National Kidney Foundation, 2012; Ahmad J. et al., 1997; Ravid M. et al., 1998; Fogari R. et al., 1999). Еще в 1990-х гг. каптоприл продемонстрировал способность замедлять прогрессирование альбуминурии и снижения функции почек при СД 2 типа независимо от уровня снижения АД (Viberti G. et al., 1994; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206379/> – b80-ijnrd-7-361 Lewis E.J. et al., 1993). Подобный эффект для других ИАПФ был подтвержден в исследованиях ADVANCE и BENEDICT (Ruggenti P. et al., 1994). Независимо от снижения АД риск ТСЗП уменьшают также блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), что было выявлено в исследованиях IDNT, RENAAL, ROADMAP, IRMA-2 (Lewis E.J. et al., 2001; Brenner B.M. et al., 2001).

Поскольку альдостерон является конечным звеном РААС, стимулирующим фиброз, воспаление и выработку активных форм кислорода (Wolf G., 2006; Huang W. et al., 2008), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) снижают протеинурию и при монотерапии, и в комбинации с БРА или ИАПФ при СД 1 и 2 типа (Schjoedt K.J. et al., 2005; Rossing K. et al., 2005). Однако комбинация АМР и других ингибиторов РААС увеличивает риск гиперкалиемии.

Исследования Nephrosi REIN-2 показали, что дигидропиридиновые антагонисты кальция (фелодипин, амлодипин) не обладают дополнительной ценностью в снижении протеинурии или замедлении прогрессирования ДН при добавлении к рамиприлу (Herlitz H. et al., 2001; Ruggenti P. et al., 2005). Однако некоторое снижение протеинурии возникает в результате приема недигидропиридиновых

антагонистов кальція (верапаміл, дилтіазем) (Bakris G.L. et al., 1996).

Ренин ускорює вироботку ангиотензіну II, внаслідок чого прямі блокатори ренина (аліскірен) способны знизити альбумінурію і гломерулосклероз, а також мінімізувати інтерстиціальний фіброз (Kelly D.J. et al., 2007).

Крім вищеперелічених препаратів в ліченні боліх ДН застосовують також глікозаміноглікани, інгібітори фосфодіестерази (цілостазол, пентоксифілін), антифібротическі агенти (пірфенідон), блокатори ендотеліна (авосентан, атрасентан) і фітотерапевтическі медікаменти (Wang X. et al., 2009; Lim A.K., 2014).

Возможности фитотерапии в коррекции пиелонефрита на фоне СД

Діабетическі поразення почек часто супроводжують інфекційними ускладненнями, в частині пієлонефритами. Вони розвиваються у пацієнтів с СД в 7-8 раз частіше, ніж в загальній популяції, що обумовлено роллю глюкози в мочі як поживної середовища для розмноження бактерій, нейропатії, внаслідок чого можлива застій мочі в мочевому бульбазі, а також порушення імунної захисти. Особливостями пієлонефрита при СД є двусторонній патологічний процес, виникнення септических очагів в почці і тяжеле течення захворювання (Паньків В.І., 2008). В ліченні пієлонефритів особе місце займає фітотерапія, назначаема в додання к антибіотикотерапії при обостренні, на етапі долічення і на стадії ремісії с ціллю профілактики. В складі фітотерапевтических лікарствесних засобів повинні міститися рослини с протівовоспалительними, антисептическими і стимулюючими регенерацію своїми властивостями. В пріоритеті фітопрепарати с докзаною ефективною і стандартизованим складом.

Канефрон® Н («Біонорика SE», Німеччина) – лікарствесний препарат рослинного походження, в складі якого входить спеціальний екстракт (BNO 1040): екстракти трави золототисячника (*Centaurea erythraea*), корня любистка (*Levisticum officinale*) і листів розмарину (*Rosmarinus officinalis*). Канефрон® Н має діуретическі, спазмолитическі, протівовоспалительні, антиоксидантні, протівобактеріальні і нефропротекторні властивості (Naber K.G., 2013).

Канефрон® Н: убедительные доказательные данные

Клініческі дослідження Канефрона Н тривають більше 40 років. Д.Д. Іванов і соавт. (2005) відкрили діуретическі, антипротеїнурическі і антимікробні ефекти Канефрона Н у пацієнтів с СД 2 типу. Канефрон® Н виключительно хорошо переноситься як дорослими, так і дітьми. Л. Мартнюк і соавт. (2014) додали Канефрон® Н к стандартній терапії (антидіабетическі препарати + ІАПФ) у пацієнтів с ДН на протязенні 6 міс і відкрили значительне зменшення МАУ під впливом (у 50% боліх була досягнута норма альбумінурії). Зменшення МАУ при порівнянні її рівней до і після лічення було помічено у 75,2% учасників з групи Канефрона Н і у 49,4% – з контрольної групи. Автори також виявили

позитивне вплив Канефрона Н на антиоксидантну систему, виразившеся в знизенні рівней малонового діальдегіда на 38,6% і підвищенні рівней антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази – на 26,1%, каталази – на 56,7%). В групі дослідження було відкрито також достовірне знизення загального холестерину на 11,4%. Препарат не зміняв рівней амінотрансфераз і мав відмінну переносимість. В дослідженні Ж.Д. Семидоцької і соавт. (2012) додання Канефрона Н к стандартній сахароснижуючій терапії у пацієнтів с СД 2 типу і порушенням функції почек привело к суттєвому знизенню МАУ у абсолютного більшості пацієнтів і повному припиненню виділення білка с мочою у 15,6% учасників групи дослідження. Автори також помітили зменшення клубочкової гіперфільтрації при

назначенні Канефрона Н, що дозволяє зробити висновок про зменшення прогресування ДН під впливом препарату.

Оскільки ДН є багатофакторним патологіческим станом, терапія даного захворювання повинна бути комплексною, т. є. оказувати продовжителне і ефективне вплив на всі ланки патогенезу – гіперглікемію, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, дисліпідемію і протівовоспалительний цитокіновий баланс.

Пріоритетне значення мають наступні немедикаментозні і фармакотерапевтическі стратегії:

- модифікація образу життя (адекватна фізическа активність, дієта с низьким вмістом білків і др.);
- строгий контроль концентрації глюкози в крові (пріоритетно назначає

некоторих тиазолідиндіонів, гліптінов, емпагліфлозіна);

- нормалізація рівней артеріального тиску (нефропротекторні ефекти продемонстрували ІАПФ, БРА, аліскірен) і ліпідного профіля (путем назначаєніа статінов, фенофібратів);

- використання протівовоспалительних, антиоксидантних і нефропротекторних засобів.

В рамках корекції порушень со сторони почек у пацієнтів с СД, в частині інфекційно-воспалительних процесів, заслуговують уваги фітотерапевтическі засоби, маючі широкий спектр терапевтических властивостей, убедительної докзательної бази і хорошої переносимості (Канефрон® Н).

Підготувала Лариса Стрільчук

3



Запалення сечових шляхів? Каміні нирок?

Канефрон® Н



-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
-  потенціювання протизапальної терапії⁴



Розкриваючи силу рослин



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Для розніщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медических установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медическої тематики. Матеріал призначений виключительно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарствеских рослин: трави золототисячника 18 мг, корня любистка 18 мг, листів розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарствеских рослин: трави золототисячника 0,6 г, корня любистка 0,6 г, листів розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хроніческих інфекціях сечового міхура і нирок; хроніческі неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових камінів. **Протівопоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретическої терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю.

Умови відпуску. Без рецепту.
Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевого выделительного системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Зайон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua