

# Хронічна діабетична хвороба нирок: сучасний погляд на проблему

Л.В. Шуляренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

## Розповсюдженість діабетичної хвороби нирок в Україні і світі

Збільшення тривалості життя хворих на цукровий діабет (ЦД) вплинуло на зміну структури смертності даних хворих. Якщо в «доінсулінову» еру смертність від кетоацидозної коми серед хворих на цукровий діабет 1 типу складала 90%, а тривалість їхнього життя не перевищувала 2-3 роки від початку захворювання, то після впровадження в практику у 1922 році інсуліну ситуація змінилась. Перше місце в структурі смертності посіли пізні судинні ускладнення діабету: мікроангіопатії (діабетична нефропатія, ретинопатія) та макроангіопатії (серцево-судинні та церебральні ускладнення). Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді специфічних уражень – діабетичної хвороби нирок або діабетичної нефропатії (ДН) (дифузний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз або синдром Кіммельстіла-Вільсона) та неспецифічних уражень нирок – бактеріурії, пієлонефриту, карбункула нирки, апостематозного нефриту, абсцесу нирки, туберкульозу нирки, некротичного папіліту або папілярного некрозу. Частота ДН при діабеті різна та залежить від тривалості захворювання, а при ЦД 1 типу ще й від віку, в якому дебютував діабет. Максимальна частота нефропатії (до 45%) при ЦД 1

типу зустрічається у хворих із розвитком діабету в пубертатному віці від 11 до 20 років, при дебюті діабету після 20 років частота виявлення ДН знижується до 30-35%, при розвитку діабету після 35 років – не перевищує декількох процентів. У США на ДН припадає 40% ускладнень серед пацієнтів із ЦД 1 типу і 5-15% – серед пацієнтів із ЦД 2 типу. У цілому, близько у 20-30% пацієнтів із ЦД обох типів реєструється ДН, але серед пацієнтів із ЦД 2 типу значно рідше розвивається хронічна ниркова недостатність на тлі ДН. За даними світової літератури, максимальний пік ДН спостерігається при тривалості захворювання від 20 до 30 років і становить при ЦД 1 типу 30-40%, а при ЦД 2 типу – 35-50%. У Росії розповсюдженість ДН при ЦД 1 типу складає в середньому 19%, а при ЦД 2 типу – 8%, що нижче світових рівнів у 2 і 5 разів відповідно. В Україні при тривалості ЦД 1 типу менше 10 років нефропатія виявляється в 5-6% хворих, до 20 років – у 20-25%, до 30 років – у 35-40% та більше 40 років – у 45%. Максимальна частота ДН реєструється у хворих із тривалістю діабету 15-20 років. Цікавим є факт, що у хворих із тривалістю захворювання більше 35-40 років за відсутності нефропатії ризик її розвитку незначний, менше 1%. При ЦД 2 типу є така ж тенденція залежності частоти розвитку ДН від тривалості захворювання, як і при ЦД

1 типу, що складає 7-10% у хворих із тривалістю діабету не більше 5 років, 20-35% у пацієнтів, що страждають на ЦД 2 типу протягом 20-25 років, та 50-57% при триваліших термінах захворювання. Незважаючи на схожу частоту розвитку ДН у хворих ЦД 1 типу та ЦД 2 типу, смертність від термінальної ниркової недостатності в осіб, що страждають на ЦД 2 типу, нижча, ніж у хворих на ЦД 1 типу (у 5-10% випадків при ЦД 2 типу порівняно з 45% при ЦД 1 типу). Пов'язано це з тим, що хворим на ЦД 2 типу, які мають розгорнуту клінічну картину ураження нирок, як правило, одночасно притаманний практично весь спектр чинників ризику серцево-судинної патології. Тому смерть цих хворих у першу чергу настає від серцево-судинних катастроф. Але потреба в лікуванні методами замісної ниркової терапії в обох випадках приблизно однакова внаслідок вищої розповсюженості ЦД 2 типу порівняно з ЦД 1 типу (співвідношення 9:1).

### Класифікація діабетичної хвороби нирок

Діабетична хвороба нирок являє собою специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності. Mogensen С.Е. (2000) визначає ДН як клінічно персистуючу форму протеїнурії більше 300 мг/добу, у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, які не мають інших захворювань нирок. У практиці ендокринологів найрозповсюдженішою є класифікація, запропонована Mogensen С.Е. в 1983 р. У цій класифікації стадій ДН вводиться поняття «доклінічний період». Доклінічному періоду відповідають 3 стадії перебігу ДН: I – стадія гіперфункції, що збігається в часі з дебютом ЦД й характеризується гіперфільтрацією, гіперперфузією без зміни показників аналізу сечі (протеїнурія менше 30 мг/добу); II – стадія початкових структурних змін у нирках (потовщення базальної мембрани клубочків, проліферативні процеси в мезангії, гіперфільтрація без зміни кількості виділення білка з сечею (менше 30 мг/добу); III – стадія початкової ДН, що характеризується мікроальбумінурією (від 30 до 300 мг/добу), нормальною або дещо підвищеною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Після цього через 10-

15 років від початку ЦД розпочинається IV, клінічна, стадія ДН, перебіг якої характеризується зростаючою протеїнурією, артеріальною гіпертензією, зниженням ШКФ (склероз 50–75% клубочків), і, нарешті, V стадія уремії з розвитком тотального дифузного або вузлового гломерулосклерозу та зниженням ШКФ менше, ніж 10 мл/хв. Із 2007 року К/DOQI (Національний фонд хвороб нирок «Ініціатива щодо поліпшення якості лікування хвороб нирок», США) запропоновано використання терміну «діабетична хвороба нирок» замість «діабетична нефропатія». Останніми роками в практику сімейного лікаря увійшло поняття «хронічна хвороба нирок». Термін «хронічна хвороба нирок» був введений у нефрологію з огляду, насамперед, на роботу сімейного лікаря, який у першу чергу буде виявляти дану патологію. Хронічні хвороби нирок (ХХН) – гетерогенна група захворювань. Понад 50% захворювань у структурі ХХН належить діабетичній хворобі нирок (діабет у поєднанні з ХХН, раніше – «діабетична нефропатія»), ішемічній хворобі нирок на тлі атеросклеротичного ураження ниркових артерій та їх стенозу іншої етіології, а також гіпертензивній нефропатії. Прогресування ХХН визначається темпами зниження ШКФ. Але виживаність пацієнтів значною мірою залежить від розвитку кардіоваскулярних ускладнень та, насамперед, гіпертензії і рівня альбумінурії як показника ураження ендотелію. Критеріями діагностики ХХН є: а) тривалість ниркового захворювання не менше 3 місяців із або без зниження ШКФ за наявності змін в аналізах крові та сечі або змін за даними тестів візуалізації; б) ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом не менше 3 місяців без ознак ураження нирок, що наведені вище.

### Етіологія діабетичної нефропатії

У розвитку і прогресуванні ДН основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, підвищення АТ. ДН прогресує поступово, проходячи у своєму розвитку низку патогенетичних стадій, причому ранні прояви ушкодження нирок при ЦД протікають безсимптомно, субклінічно і вимагають застосування спеціальних діагностичних підходів для виявлення. Клінічні ознаки ДН проявляються при загибелі великої кількості нефронів та склерозі 50-75% клубочків.

## Патогенез діабетичної нефропатії

Існує декілька теорій розвитку ДН. Метаболічна теорія пов'язує виникнення структурних та функціональних змін у нирках на тлі ЦД із довготривалою гіперглікемією і біохімічними порушеннями (неферментативне глікозилювання протеїнів, поліоловий шлях обміну глюкози, пряма глюкозотоксичність, порушений синтез глікозаміногліканів). Гемодинамічна теорія пояснює формування склеротичних змін у нирках порушеннями внутрішньониркової гемодинаміки, а саме, розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії та гіперфільтрації. Генетична теорія розвитку ДН ґрунтується на деяких генетичних чинниках. Усі три механізми розвитку тісно пов'язані між собою.

Патогенез ДН досить складний. Зважаючи на практичний характер даної статті, ми торкнемося лише деяких головних механізмів ураження нирок у хворих на ЦД. Сучасні уявлення про ураження нирок при ЦД та їх прогресування склалися упродовж останніх 20 років завдяки патофізіологічним експериментальним та клінічним дослідженням, довготривалим клінічним спостереженням, пункційній біопсії нирок. Не підтверджені механізми імунного ушкодження нирок. У наш час вважається, що головну роль у розвитку та прогресуванні ДН відіграє нелікована чи недостатньо коригована гіперглікемія, що запускає низку метаболічних порушень: неферментативне глікозилювання білків та ліпідів, активацію поліолового шляху обміну глюкози, пряму глюкозотоксичність, пов'язану з активацією протеїнази С, яка сприяє проліферації клітин ендотелію капілярів та мезангіального матриксу клубочків і гіпертрофії останнього, що, у свою чергу, призводить до порушень внутрішньониркової гемодинаміки, підвищення гідростатичного тиску в капілярах клубочків та гіперфільтрації. Тривалий вплив гіперглікемії спричиняє зниження синтезу глікозаміногліканів, що складають основу структури базальної мембрани клубочків і забезпечують селективну її проникність для білків. Ураження судин нирок розвивається в усіх відділах нефрону – від капілярів клубочка та каналців до артеріол і артерій усіх калібрів. Значні морфологічні ушкодження дифузно поширюються в клубочках, каналцях та інтерстиції нирок, обумовлюючи тяжкі функціональні розлади.

## Клініка діабетичної нефропатії

Перші три стадії ДН протікають безсимптомно і клінічно не виявляються. Починаючи з IV стадії ДН, в аналізах сечі починає з'являтися транзиторна, а потім постійна протеїнурія. У 30% хворих розвиваються нефротичний синдром із масивною протеїнурією (>3,5 г/добу), набряками, а також анасарка. З моменту появи протеїнурії відмічається прогресуюче підвищення артеріального тиску, а також прогресування інших ускладнень ЦД: проліферація судин сітківки, формування діабетичної стопи, розвиток серцевої недостатності. Скарги хворих неспецифічні: слабкість, швидка втома, головний біль, нудота.

## Діагностика діабетичної нефропатії

Перші три стадії діабетичної нефропатії не діагностуються при стандартному обстеженні хворого, проте тільки ці стадії є оборотними за своєчасно розпочатого лікування. Поява протеїнурії – перша рутинна лабораторна ознака ДН – вже свідчить про глибоке і незворотне ураження нирок. Тому для попередження розвитку і швидкого прогресування діабетичного ураження нирок необхідно АКТИВНО виявляти ранні стадії ДН. Найбільш раннім критерієм розвитку ДН (до появи протеїнурії) є мікроальбумінурія. Під цим терміном мають на увазі екскрецію альбуміну з сечею, що перевищує допустимі нормальні значення, але не досягає ступеня протеїнурії. У нормі екскретується не більше 30 мг альбуміну на добу, що еквівалентно концентрації альбуміну менше 20 мг/л у разовому аналізі сечі. При появі протеїнурії екскреція альбуміну з сечею перевищує 300 мг/добу. Тому діапазон мікроальбумінурії становить від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв. Поява у хворого на ЦД постійної мікроальбумінурії свідчить про швидкий розвиток (протягом найближчих 5-7 років) вираженої стадії ДН. Якщо при разовому аналізі сечі неодноразово виявляється концентрація альбуміну більше 20 мг/л, то необхідно провести дослідження добової сечі. При виявленні в сечі, зібраній протягом доби, концентрації альбуміну, що перевищує 30 мг, і це значення підтверджується в наступних аналізах сечі, повторених через 6 і 12 тижнів, слід виставляти діагноз ДН і розпочинати превентивне лікування. Проте слід мати на увазі, що екскреція альбуміну з сечею може підви-

## КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Лекція

щуватися після інтенсивних фізичних навантажень, при інфекції сечовивідних шляхів і застійній серцевій недостатності. Іншим раннім маркером ДН є порушена внутрішньониркова гемодинаміка (гіперфільтрація, гіперперфузія нирок, внутрішньоклубочкова гіпертензія). Гіперфільтрація характеризується підвищенням ШКФ до 140 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і вище. Для визначення ШКФ використовують пробу Реберга-Тареева, засновану на дослідженні кліренсу ендogenous креатиніну за добу. Гіперперфузія нирок характеризується підвищенням ниркового кровотоку. Внутрішньоклубочкова гіпертензія характеризується підвищеним тиском крові в капілярах ниркових клубочків і вважається основною причиною розвитку ДН. Виміряти внутрішньоклубочкову гіпертензію в клінічних умовах поки неможливо. Лабораторними критеріями, що характеризують розвиток вираженої стадії ДН, є протеїнурія, (як правило, при незмінному осаді сечі), зниження ШКФ, наростання азотемії (сечовини та креатиніну сироватки крові), наростання артеріальної гіпертензії. У 30% хворих розвивається нефротичний синдром, ознаками якого є масивна протеїнурія (понад 3,5 г/добу), гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія, аж до набрякості, анасарка. Із моменту появи постійної протеїнурії темп зниження ШКФ становить у середньому 2 мл/хв/міс., що призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності вже через 5-7 років після виявлення протеїнурії.

### Лікування діабетичної нефропатії

Лікування ДН є дуже важкою проблемою. Неухильність розвитку мікро- та макроангіопатій при ЦД та їх «обвальність» не дають змоги терапевту чи ендокринологу зосередитися на адекватному лікуванні порушень вуглеводного обміну. Хворі почергово відвідують хірурга (із проблемами нижніх кінцівок), офтальмолога, невропатолога, кардіолога (задишка, набряки, стенокардія та інші прояви ІХС) і врешті-решт потрапляють до нефролога з анасаркою, серцевою астмою й анемією в IV-V стадії ДН, коли будь-яке лікування не може затримати швидкого прогресування ниркової недостатності. Якщо зібрати всі ліки, що призначаються хворому на ЦД із вищезгаданими проявами, може статися, що йому потрібно буде одночасно до кінця життя приймати до 20-30 найменувань препаратів! І це не жарт!

У цукрознижувальній терапії перевага надається інсулінотерапії. При підвищенні рівня креатиніну та навіть при нормальному його рівні необхідно знизити добову квоту білка до 0,8-0,6 г на 1 кг маси тіла. Необхідну кількість калоражу, амінокислот та вітамінів можна покривати за рахунок призначення кетостерилу та його аналогів, що з'явилися на ринку України й були рекомендовані міжнародними товариствами для постійного прийому також і хворим на ЦД ще до розвитку ниркової недостатності з метою відтермінування замісної ниркової терапії, якої зазвичай цим хворим в Україні майже не проводять, зважаючи на протипоказання: похилий вік, серцево-судинні ускладнення (кардіосклероз, аритмії, порушення мозкового кровообігу, протипоказання для введення гепарину, поганий доступ до судин). Застосування кетостерилу може бути єдиним засобом подовження життя хворим на ДН. Звичайним для таких хворих є закріп, тому препаратом вибору є лактулоза в достатній кількості (30-60 мл), щоб викликати медикаментозну діарею. Із метою підвищення онкотичного тиску плазми та зменшення дози діуретиків і резистентності до них застосовується 6-10% розчин гідроксиетилкрохмалю, що може призначатися при нефротичному синдромі будь-якого генезу. Підвищуючи онкотичний тиск, розчин гідроксиетилкрохмалю поєднано з сечогінними сприяє підвищенню діурезу при лікуванні резистентного набрякового синдрому. Можливо застосовувати рефортан та його вітчизняні аналоги по 200-500 мл крапельно внутрішньовенно з урахуванням порушень гемодинаміки, функції лівого шлуночка серця. Крім підвищення онкотичного тиску, гідроксиетилкрохмаль покращує мікроциркуляцію, розпадається й засвоюється в організмі, не викликає небажаних реакцій на відміну від розчинів декстранів. Додаючи до введення рефортану фуросемід (у загальній дозі 120-240 мг) 3-4-кратно по 40-80 мг упродовж 6 годин або торасемід (20-60 мг) по 10-20 мг для введення внутрішньовенно або перорально, можна досягти значного діуретичного ефекту. Побічної дії практично не спостерігається.

### Вибір антигіпертензивної терапії

Точка зору С.Е. Mogensen, згідно з якою антигіпертензивне лікування не лише ефективніше при ДН, ніж контроль глікемії, а й забезпечує

швидший результат, є загальновідомою серед лікарів. У корекції підвищеного артеріального тиску при ДН застосовується ціла низка антигіпертензивних препаратів із різним механізмом дії.

**Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину.** Найбільш вивченими в багатоцентричних дослідженнях і по-справжньому ефективними препаратами для профілактики ДН і можливого зворотного розвитку вже наявної протеїнурії та ступеня гіперфільтрації є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Гальмування перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II завдяки зниженню активності АПФ є основною ланкою в механізмі антигіпертензивної дії іАПФ. Порушення утворення АПФ супроводжується вазодилатацією і зниженням артеріального тиску. На початку лікування вираженість антигіпертензивної дії іАПФ і зниження концентрації ангіотензину II у плазмі крові залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): дія препаратів тим сильніша, чим вища її активність. Ця залежність нівелюється через кілька днів або тижнів лікування, тому висока активність РААС не є предиктором ефективності іАПФ. Ефекти блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) зумовлені їх здатністю зв'язуватися зі специфічними рецепторами ангіотензину II ( $AT_1$ ). Блокада  $AT_1$ -рецепторів призводить до пригнічення його основних фізіологічних ефектів – вазоконстрикції, синтезу альдостерону, вивільнення катехоламінів із надниркової залози і пресинаптичних мембран, виділення вазопресину, а також до уповільнення гіпертрофічних і проліферативних процесів у стінці судин та міокарді. Основним гемодинамічним ефектом блокаторів  $AT_1$ -рецепторів (БРА  $AT_1$ ) є вазодилатація і, отже, зниження рівня АТ. Антигіпертензивний ефект препаратів залежить від вихідної активності РААС: у хворих із високою активністю реніну вони діють сильніше. При ЦД 1 типу рекомендовано спочатку застосовувати іАПФ (каптоприл, лізиноприл), оскільки вони уповільнюють прогресування мікроальбумінурії за нормального артеріального тиску. При ЦД 2 типу активнішими виявилися БРА. Призначення іАПФ та БРА слід проводити під контролем концентрації калію в крові та ШКФ нирок. При зниженні функції нирок перевагу слід надавати

препаратам із позанирковим шляхом виведення з організму (моєксіприл, трандолаприл, епресартан), оскільки вони не потребують корекції дози. Навпаки, препарати, що мають переважно нирковий шлях елімінації (периндоприл, лізиноприл, лосартан, кандесартан) потребують зменшення їх дози при зниженні ШКФ, таким чином втрачається їх терапевтичний ефект. Питання комбінації іАПФ із БРА залишається дискусійним. Необхідно зазначити, що така комбінація не розглядається як пріоритетна Європейською кардіологічною асоціацією, оскільки виражене зниження артеріального тиску може посилити прояви ішемії в нирках за рахунок ниркової гіперфузії, особливо в осіб старших вікових груп та в пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Тому оптимальною є комбінація іАПФ або БРА з препаратами інших груп, а саме, із діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, окремими  $\beta$ -блокаторами. Перспективним напрямком є також застосування поєднаних інгібіторів нейтральної вазопептидази і АПФ, наприклад, омапатрилату, при сільчутливих формах гіпертензії. Нейтральна вазопептидаза каталізує деградацію цілої низки вазодилатуючих пептидів, включаючи натрійуретичні пептиди, субстанцію P, брадикінін, а також великий (метаболічно неактивний) ендотелін, ендотелін-1 та ангіотензин II. Ефект застосування омапатрилату перевищує ізольоване призначення інгібіторів АПФ.

**Сечогінні препарати.** Механізм вазодилатативної дії діуретиків остаточно не з'ясований. Його пояснюють рефлекторним впливом часткового зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і тканинного кровотоку на тонус судин. У зниженні судинного тонузу відіграє роль також регресія гіпертрофії м'язового шару судин при тривалому лікуванні. На початковому етапі лікування (1-2 тижні) антигіпертензивний ефект діуретиків зумовлений зменшенням ОЦК і позаклітинної рідини внаслідок підвищення екскреції натрію. У цей період протягом кількох днів можливе деяке підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і зменшення серцевого викиду. Ці реакції нетривалі й пояснюються зниженням ОЦК. Через 1-2 тижні терапії починає проявлятися вазодилатативна дія діуретиків, яка зберігається протягом усього наступного періоду лікування. Вазодилатація є основним механізмом зниження артеріального тиску при

тривалому застосуванні діуретиків. Певний час (до 1 міс.) вищезазначені фактори, що викликають антигіпертензивний ефект, діють паралельно й одночасно. Потім серцевий викид і ОЦК відновлюються до вихідного рівня. Щодо застосування діуретиків при ДН, був зареєстрований негативний вплив тіазидних діуретиків на обмін глюкози та холестерину і на стимуляцію РААС. Тому перевага надається тіазидоподібним діуретикам – індапаміду і ксипаміду.

***β-блокатори.*** Механізм антигіпертензивної дії β-блокаторів на сьогодні чітко нез'ясований. Значну увагу при вивченні антигіпертензивної дії блокаторів β-адренорецепторів приділяють їхньому впливу на активність реніну в плазмі крові. Однак у процесі лікування не виявлено чіткої залежності між зниженням артеріального тиску і вихідною активністю реніну плазми крові або ступенем її зниження. Зниження активності реніну плазми крові в результаті зменшення його утворення за допомогою блокади β<sub>1</sub>-адренорецепторів має більш важливе значення в лікуванні хворих із переважно гіперреніноювою формою артеріальної гіпертензії. Не одержала повного підтвердження гемодинамічна концепція зниження АТ при блокаді β-адренорецепторів. Викликає інтерес здатність блокаторів β-адренорецепторів стимулювати синтез простагландинів, що мають судинорозширювальну дію. Блокада β-адренорецепторів підвищує ефективність взаємодії аденілатциклази та циклічного аденозинмонофосфату за допомогою стимуляції утворення простагландину і підвищення щільності β-адренорецепторів. Виявлено підвищення рівня передсердного натрійуретичного фактора і зниження вмісту внутрішньоклітинного іонізованого кальцію у гладком'язових клітинах судин при терапії блокаторами β-адренорецепторів, що також має значення в механізмі їх антигіпертензивної дії. Таким чином, не можна виділити будь-яку ланку в механізмі зниження артеріального тиску під впливом блокаторів β-адренорецепторів. Очевидно, у кожному конкретному випадку переважає той чи інший антигіпертензивний механізм. Це залежить від багатьох умов, у тому числі, від вихідного стану РААС і симпатoadреналової системи, гормональних і гемодинамічних факторів. Серед β-блокаторів при ДН провідне місце займають небіволлол і карведілол у зв'язку з низькою частотою розвитку гі-

поглікемії на тлі їх прийому (ESC, ESH, 2008). Крім того, небіволлол має здатність індукувати утворення оксиду азоту клітинами ендотелію.

***Блокатори кальцієвих каналів.*** Антагоністи кальцію були синтезовані в 1970-х роках, а застосовують їх для лікування артеріальної гіпертензії з 80-х років 20 сторіччя. Як і блокатори β-адренорецепторів, їх спочатку розцінювали як антиішемічні засоби. Сьогодні антагоністи кальцію належать до найбільш широкозастосовуваних антигіпертензивних препаратів в усьому світі. При застосуванні блокаторів кальцієвих каналів за наявності ДН пріоритет надається таким, що мають максимально селективну дію на дистальну частину артеріол, не погіршуючи, таким чином, внутрішньоклубочкову гемодинаміку. Серед даної групи препаратів найчастіше використовуються лерканідипін і фелодипін.

***Гіпотензивні препарати центральної дії.*** Препарати центральної дії мають цілий ряд побічних ефектів, які можуть негативно впливати на метаболізм і якість життя хворих на ЦД – сонливість, сухість у роті, седативний ефект, синдром відміни і провокація гіпертензивних кризів. Нова група препаратів цього ряду – антагоністи 12-імідазолінових рецепторів (моксонідин) не мають цих побічних ефектів і з найкращого боку зарекомендували себе саме у хворих на ЦД.

### **Нові препарати в лікуванні діабетичної нефропатії**

***Блокатори РААС.*** Блокада РААС є одним із найважливіших заходів у терапії ниркової патології при ЦД, забезпечуючи основний рено- і кардіопротекторний ефект. Серед нових препаратів, які застосовуються для корекції порушень у РААС, можна назвати прямі інгібітори реніну (ПАР), наприклад, аліскірен у дозі 150-300 мг на добу, та антагоністи альдостерону, такі як еплеренон в дозі 50-100 мг на добу. Прямі інгібітори реніну – перший серед нових класів антигіпертензивних препаратів, який показав свою ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях. Аліскірен – перший представник цього класу препаратів, який успішно пройшов усі стадії випробувань і отримав реєстрацію для клінічного застосування в США та країнах Європи (у тому числі, і в Україні). Механізм дії аліскірену полягає у пригніченні активності реніну (а також про-

реніну), який згідно із сучасними уявленнями бере участь у перетворенні ангіотензиногену в ангіотензин I. Крім того, ефект цього препарату проявляється за рахунок зв'язування рецепторів реніну на клітинній мембрані. Відомо, що активність реніну плазми крові вірогідно впливає на ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда. Тому важливо не лише блокувати його ефекти, але й контролювати активність. Аліскірен знижує активність реніну і, тим самим, може знижувати ризик виникнення тяжких серцево-судинних ускладнень. На вивчення цього факту спрямована великомасштабна програма клінічних досліджень ASPIRE HIGHER (Aliskiren study in post myocardial infarction patients to reduce remodeling) за участі понад 35 тис. пацієнтів. Результати вже завершених досліджень цієї програми (AVOID – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes, ALOFT – Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment, ALLAY – Aliskiren in Left ventricular hypertrophy, AGELESS – Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic hypertension) демонструють високу клінічну ефективність аліскірену щодо лікування артеріальної гіпертензії, а також його кардіо- та нефропротекторних властивостей (Parving H.H. et al., 2008; Sever P.S. et al., 2009; Uresin A.Y., Baran E., 2009). Необхідно зазначити, що при комбінованому застосуванні іАПФ/БРА із прямими інгібіторами реніну або антагоністами альдостерону відбувається подвійна блокада РААС та спостерігається виражене зниження рівня екскреції білка з сечею, що свідчить про позитивні нефропротекторні властивості комбінації даних препаратів.

**Сулодексид.** Це препарат-гепариноід, який містить високоочищені глікозаміноглікани. Він має хімічну і фармакологічну схожість із гепарином, але не має його негативних антикоагуляційних ефектів, не викликає кровотеч. Нefропротекторна дія сулодексида остаточно не з'ясована, але деякі механізми його дії вивчені. По-перше, сулодексид пригнічує активність гепаринази HPR-1, яка відповідає за порушення нормального вмісту протеїнгліканів у гломерулярній мембрані. По-друге, сулодексид відновлює аніонний склад гепаринсульфату в гломерулярній мембрані. Крім того, він чинить супресорну дію на трансформуючий фактор росту- $\beta_1$ , рівень якого при гіперглікемії підвищений та впливає на порушення фор-

мування мезангіального матриксу і колагену. DiNAS study показало ефективність сулодексида у зниженні рівня екскреції альбуміну з сечею при ЦД 1 і 2 типів при його прийомі в дозі не менше 200 мг на добу протягом 4 місяців. Але для чіткого підтвердження ренопротекторної дії сулодексида необхідні подальші дослідження.

**Антагоністи ендотеліну.** Нейрогормон ендотелін-1 (ЕТ-1) є одним із найпотужніших на сьогодні вазоконстрикторів. Йому притаманна здатність індукувати фіброз, клітинну проліферацію, гіпертрофію і ремоделювання міокарда, також він проявляє прозапальну активність. Ці ефекти викликаються ендотеліном при зв'язуванні з рецепторами ЕТА і ЕТВ, розташованими в ендотелії і клітинах гладкої мускулатури судин. Концентрація ендотеліну-1 у тканинах і плазмі крові підвищується при деяких серцево-судинних захворюваннях і патології сполучної тканини, у тому числі, при легеневої артеріальній гіпертензії, склеродермії, гострій і хронічній серцевій недостатності, ішемії міокарда, системній гіпертензії і атеросклерозі, що дозволяє припустити патогенетичну роль ЕТ-1 у розвитку цих захворювань. Неселективний антагоніст ендотелінових рецепторів типу ЕТА і ЕТВ, вазодилататор бозентан конкурентно блокує рецептори ЕТ і не зв'язується з іншими рецепторами, знижує опір системних і легеневих судин, що призводить до підвищення об'єму серцевого викиду без збільшення ЧСС.

Для хворих із порушеннями функції нирок не потребується корекції дози. Даний препарат у дозі 125 мг двічі на добу добре зарекомендував себе в пацієнтів із невираженою легеневою гіпертензією (EARLY, 2008).

**Рубоксисаурин.** Надмірне утворення протеїнази С – ще один метаболічний шлях розвитку ДН. Протеїназа С активується діацилгліцеролом, концентрація якого зростає при гіперглікемії. Активована протеїназа С викликає пошкодження нирки через надмірне утворення оксидантів при активації НАДФ-Н-оксидази, що призводить до розвитку оксидативного стресу та активації трансформуючого фактора росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), який індукує позаклітинну продукцію матриксу. Рубоксисаурин – оральний інгібітор протеїнази С. У дослідженні, в якому взяли участь 123 пацієнти, було виявлено, що на тлі щоденного прийому 32 мг рубоксисаурину в них знизився рівень

## КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Лекція

альбумінурії на 24% порівняно з показниками контрольної групи. Але для визначення ефективності і безпечності даного препарату необхідні мультицентричні проспективні рандомізовані дослідження.

**Піридоксамін.** Теорія негативного впливу кінцевих продуктів глікування білків на розвиток ДН та інших діабетичних ускладнень на сьогодні знаходить усе більше підтверджень. Піридоксамін – активний інгібітор утворення кінцевих продуктів глікування білків. На сьогодні точна дія піридоксаміну достеменно не відома, але найвірогідніше, що у виявленні ефекту даного препарату задіяні наступні механізми: пригнічення розпаду глікованих протеїнів з утворенням тілець Амадори, редукція токсичного ефекту супероксидів та сполук оксиду вуглецю. Два дослідження за участю 128 та 84 хворих із ДН отримували відповідно 50 мг та 250 мг піридоксаміну на добу протягом 6 місяців. Було виявлено зниження рівня креатиніну на 48% та зниження екскреції ТФР- $\beta$  із сечею на тлі прийому піридоксаміну порівняно з групою контролю. Але для кінцевого висновку щодо ефективності цього препарату необхідні подальші дослідження.

### Вибір гіполіпідемічної терапії

Лікувальні заходи, направлені на нормалізацію ліпідного обміну, сприяють покращанню функції нирок. Терапія інгібіторами редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарового-коферменту А (статинами) для підтримання цільових показників ліпідного обміну найкраща для профілактики серцево-судинної патології і прогресування ДН. Поряд із ефективною корекцією ліпідного обміну, ці препарати мають помірну антипротеїнуретичну дію, пригнічують вироблення профіброгенних факторів. Проведений мета-аналіз 27 рандомізованих досліджень показав, що статини уповільнюють прогресування зниження фільтраційної ниркової функції на 1,2 мл/хв на рік або приблизно на 76%. У результаті проведення іншого мета-аналізу 15 рандомізованих досліджень було встановлено, що статини знижують альбумінурію на 47% в осіб із протеїнурією більше 300 мг/добу і на 48% – в осіб із МАУ 30-300 мг/добу. Однак статини не мають статистично значущого впливу на альбумінурію менше 30 мг/добу. Останнє було доведено в дослідженні PREVENTD IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage

Disease Intervention Trial), де були обстежені пацієнти з МАУ, але без гіпертензії чи гіперхолестеринемії. Отримані дані дозволили вважати, що нефропротекторний ефект статинів найвиразніший у популяції хворих із явною протеїнурією. Таким чином, статини, серед яких найсучасніший – розувостатин, найкращий у зниженні рівня тригліцеридів – аторвастатин, високоефективні – симвастатин і правастатин, є обов'язковою складовою терапії діабетичної хвороби нирок і призначаються для досягнення цільових значень показників холестерину менше 4,5 ммоль/л та тригліцеридів менше 1,7 ммоль/л. Тривале багаточентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження SHARP (Study of Heart and Renal Protection) дозволить оцінити вплив комбінації симвастатину з езетемібом (інгібітором абсорбції холестерину) на кардіоваскулярні події, а також на розвиток хронічної ниркової недостатності в осіб із ХХН.

### Вибір препаратів для корекції анемії

Анемія – фактор ризику прогресування ДН і серцево-судинних захворювань, що модифікується. Найважливішою причиною анемії у хворих на ЦД із ДН є зниження продукції еритропоєтину в перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрону. Корекцію ниркової анемії слід проводити препаратами рекомбінантного людського еритропоєтину поєднано з препаратами заліза та вітамінами на додіалізованому етапі з метою зменшення серцево-судинної смертності, уповільнення прогресування ДН, збільшення тривалості і покращання якості життя хворих. Серед еритропоєтин-стимулювальних агентів найефективнішим та зручним у використанні є пеглірований  $\beta$ -еритропоєтин Мірцера з режимом введення 1 раз на місяць. Терапію еритропоєтинами необхідно підсилювати препаратами заліза та вітамінами групи В. У даному контексті найзручнішими є комбіновані препарати – ранферон, глобірон, фенюльс. Досвід застосування еритропоєтину узагальнений у нових Європейських рекомендаціях із лікування анемії. Цільовий рівень гемоглобіну крові при ЦД становить 110-120 мг/дл. При подальшому його підвищенні до повної нормалізації може збільшитися ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту, гіпертензії, підвищитися частота тромбозів. У



процесі лікування необхідно проводити постійний контроль функції нирок (динаміки ШКФ і креатиніну крові), рівня артеріального тиску, гідратації, кардіодинаміки, швидкості приросту гемоглобіну, гематокриту, вмісту заліза в організмі, показників електролітів, факторів зсідання крові. Проведене дослідження ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) оцінило ефективність корекції анемії еритропоетином протягом 15 міс. у пацієнтів ЦД 1 і 2 типів на ранніх стадіях нефропатії. Результати продемонстрували значуще підвищення рівня гемоглобіну, покращання якості життя в групі пацієнтів, що отримували дане лікування, порівняно з групою контролю при співвідносних показниках індексу маси лівого шлуночка, ниркової функції і побічних явищ. Для пошуку оптимальних підходів до лікування анемії при ЦД 2 типу з нирковою патологією проводиться масштабне дослідження TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin alpha) Therapy).

### Вибір антиагрегантної терапії

Додатково до основних нефропротекторних засобів при веденні хворих на ЦД із нирковою патологією застосовують антиагреганти, насамперед, із метою кардіопротекції. Ще у 80-х роках 20 століття у тварин з експериментальним ЦД був продемонстрований превентивний ефект аспірину на ШКФ і базальну мембрану клубочків, опосередкований пригніченням ниркового синтезу простагландину E2. Також у проспективному клінічному дослідженні була показана можливість стабілізації ниркової функції, зниження ниркової і тромбоцитарної продукції тромбоксану, зниження контрактильності мезангію, констрикторної активності клубочкових судин, проникності базальної мембрани на тлі тривалої терапії дипіридамом і аспірином у частини хворих на ЦД 1 типу з вираженою ДН. Пізніше нефропротекторний ефект (зниження протеїнурії), був підтверджений у хворих на ЦД 2 типу з ДН. Таким чином, у комплексній терапії ДН необхідно застосовувати антиагрегантні агенти (аспірин, клопідогрель) у низьких профілактичних дозах 75-150 мг на добу для покращання гемодинаміки та профілактики прогресування ДН. При наявності проявів гіперкоагуляції на IV-V стадії ДН краще призначати фракціоновані гепарини, ніж сулодексид.

При розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) обов'язково застосування сорбентів (карболайн, леспенефрил), контроль рівня паратгормону з корекцією кальцієво-фосфорного обміну. У стадії ХНН проведення замісної ниркової терапії необхідно розпочинати значно раніше, ніж загальноприйнято при ураженнях нирок недиабетичного походження. Це пов'язано з тяжким соматичним станом хворих на ДН, зростаючою гіпергідратацією, прогресуванням судинних ускладнень ЦД. Діалізу терапію необхідно розпочинати при ШКФ не менше 10 мл/хв та рівні креатиніну крові не вище 0,5 ммоль/л. Перевагу надають перитонеальному діалізу.

### Фітотерапія

Місце фітотерапії при діабетичній хворобі нирок не визначено до кінця. Чи не єдиним серед фітопрепаратів який зарекомендував себе як ефективний нефропротекторний засіб, є канефрон Н. Складові препарату забезпечують м'які протизапальний, протимікробний, сечогінний і спазмолітичний ефекти.

### Профілактика діабетичної нефропатії

Профілактика ДН полягає в стабільній і ефективній корекції всіх метаболічних змін, що відбуваються при ЦД. Необхідні контроль рівня глікемії, стабілізація його (адекватні дієта та інсулінотерапія), нормалізація внутрішньониркової та системної гіпертензії шляхом застосування іАПФ, для призначення яких показанням є стійка мікроальбумінурія, навіть на тлі нормального системного артеріального тиску; застосування сулодексиду – гепариноподібного препарату, який, не впливаючи на систему згортання крові, підвищує вміст глікозаміногліканів (гепаринсульфату) у мембранах клубочків та запобігає розвитку склерозу в них (особливо ефективно призначення препарату в стадії мікроальбумінурії); призначення препаратів, що коригують гіперліпідемію. Первинна профілактика – ідеальна компенсація ЦД. Вторинна профілактика – дотримання основних принципів лікування ДН із досягненням цільових значень глікозильованого гемоглобіну, артеріального тиску, рівня ліпідів, регулярне проведення необхідних досліджень, дотримання дієтичних рекомендацій.

## Моніторинг пацієнтів із діабетичною нефропатією залежно від її стадії

### **За нормальної екскреції альбуміну з сечею:**

1. Ретельна корекція вуглеводного обміну:

а) прагнути підтримувати вміст глікозильованого гемоглобіну на рівні не більше 7%.

### **За наявності мікроальбумінурії:**

1. Ретельна корекція вуглеводного обміну:

а) режим інтенсифікованої інсулінотерапії при ЦД 1 типу або перехід на інсулінотерапію хворих у разі поганої компенсації при прийомі пероральних цукрознижувальних засобів.

2. Корекція артеріального тиску:

а) починати гіпотензивну терапію при підвищенні артеріального тиску понад 130/85 мм рт.ст.;

б) серед антигіпертензивних засобів краще призначати терапію інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, оскільки ці препарати мають не тільки високу гіпотензивну активність, але й специфічний нефропротекторний ефект. Препарати призначають у малих дозах навіть за відсутності артеріальної гіпертензії з метою нефропротекції;

в) уникати призначення неселективних бета-блокаторів (таких як обзидан, анаприлін) і тiazидових діуретиків (гіпотіазиду), оскільки ці препарати погіршують вуглеводний і ліпідний обмін.

3. Корекція внутрішньониркової гемодинаміки:

а) інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (навіть при нормальному рівні АТ)

### **За наявності протеїнурії:**

1. Малобілкова дієта:

а) рекомендується обмежувати споживання тваринного білка в дієті до 0,6-0,7 г/кг маси тіла (у середньому до 40 г білка/добу), бажано заміщення тваринного білка рослинним. Можливе розширення вуглеводного раціону для покриття енерговитрат. Дієта хворого на ЦД повинна складатися за участю дієтолога.

2. Корекція ліпідного обміну:

а) наростання протеїнурії, як правило, супроводжується розвитком гіперліпідемії з переважанням атерогенних фракцій ліпідів, у зв'язку з чим рекомендується дотримуватися гіполіпідемічної дієти. При підвищенні загального холестерину понад 6,5 ммоль/л (норма до 5,2) і тригліцеридів більше 2,2 ммоль/л (норма до 1,7) рекомендується приєднання лікарських засобів, що нормалізують ліпідний спектр крові (статици, фіbrates).

### **На стадії хронічної ниркової недостатності:**

а) у хворих на інсулінотерапії при прогресуванні ХНН добова потреба в інсуліні різко знижується (внаслідок пригнічення активності ниркової інсулінази, яка прискорює метаболізм інсуліну). У зв'язку з цим зростає частота гіпоглікемічних станів, що вимагає зниження дози інсуліну;

б) у хворих, що одержують терапію пероральними цукрознижувальними засобами, при розвитку ХНН рекомендується перехід на інсулінотерапію, оскільки більшість цих препаратів метаболізується і виводиться нирками. Виняток становить препарат гліквідон, який екскретується через гепатобіліарний тракт, що дозволяє його використовувати у хворих із початковою стадією ХНН (креатинін сироватки крові не більше 200 мкмоль/л);

в) при підвищенні креатиніну сироватки крові більше 200 мкмоль/л (або 2,2 мг%) виникає необхідність у веденні хворих спільно з нефрологом для вирішення питання про тактику консервативного їх лікування;

г) при підвищенні креатиніну сироватки крові більше 500 мкмоль/л (або 5,5 мг%) вирішується питання про підготовку пацієнтів до екстракорпоральних (гемодіаліз, перитонеальний діаліз) або хірургічних (трансплантація нирки) методів лікування.

### **Показання до екстракорпоральних і хірургічних методів лікування ДН.**

Трансплантація нирки: при підвищенні креатиніну сироватки крові до 8-9 мг% (600-700 мкмоль/л) і зниженні ШКФ <25 мл/хв.

Гемодіаліз або перитонеальний діаліз: при підвищенні креатиніну сироватки крові до 12-16 мг% (1000-1200 мкмоль/л) і зниженні ШКФ <10 мл/хв.

## Література

1. Evans T.C., Capell P. Diabetic nephropathy // Clinical Diabetes. 2000, N1, 198-214.
2. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008, N.- P. 444-452.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // AJKD. 2007, N369, 201-207.
4. Иванов Д.Д. Диабетическая болезнь почек // Therapia. - 2008, №3 (24). - С. 8-12.
- 5.-23.\*

\* повний перелік літератури – у редакції