



Терминальная стадия хронической болезни почек в практике врача-эндокринолога

Хроническая болезнь почек (ХБП) считается мультидисциплинарной проблемой, поскольку риск ее развития повышается при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Возможностям нефропротекции при терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 было посвящено совместное выступление профессора кафедры эндокринологии и диабетологии Российского университета медицины, заведующей эндокринологическим отделением городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Татьяны Николаевны МАРКОВОЙ и руководителя Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, главного внештатного специалиста-нефролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Олега Николаевича КОТЕНКО. Выступление экспертов состоялось при поддержке компании «АстраЗенека» в рамках цикла «Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой „От знаний к практике, от практики к результату“» (Москва, 9 апреля 2024 г.).





Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой
«От знаний к практике, от практики к результату»

Как отметила профессор Т.Н. Маркова, хроническая болезнь почек (ХБП) по праву считается глобальной проблемой здравоохранения. Согласно эпидемиологическим данным, в мире более 840 млн человек страдают ХБП. К 2026 г. ожидается рост распространенности диализа и трансплантации почки до 24%^{1,2}. Сахарный диабет (СД) признан наиболее значимой причиной развития ХБП и достижения терминальной стадии почечной недостаточности³. Установлена также прямая корреляция между длительностью СД и развитием ХБП⁴.

Каковы основные причины возрастания частоты встречаемости ХБП? Возможно ли в ближайшее время решить данную проблему? По словам О.Н. Котенко, повышение заболеваемости ХБП обусловлено, во-первых, более качественной диагностикой патологии, во-вторых, успехами современной диабетологии. Прорыв в терапии СД позволил увеличить продолжительность жизни пациентов. Как следствие, значительная часть больных доживает до развития почечной недостаточности.

Хроническую болезнь почек можно назвать болезнью современной цивилизации. Речь, в частности, идет о разнообразии продуктов питания и напитков с консервантами, а также об избыточном их употреблении. Однако

эволюционно почки не способны справляться с таким объемом шлаков, токсинов и ненужных веществ. Существенный вред также наносит прием нефротоксичных препаратов. Установлено, что даже нерегулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов способен привести к развитию хронического интерстициального нефрита, который длительное время может протекать бессимптомно.

К основным факторам прогрессирования ХБП относят ожирение, курение, возраст, пол, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемию, сахарный диабет, артериальную гипертензию⁵.

По мнению О.Н. Котенко, сахарный диабет и артериальная гипертензия в равной мере влияют на функцию почек. К сожалению, подавляющее большинство пациентов с диабетом страдают артериальной гипертензией, поэтому вероятность развития почечной дисфункции у них выше.

Маркерами ХБП являются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и повышенная альбуминурия. По словам профессора Т.Н. Марковой, в последних рекомендациях, в том числе в рекомендациях Американской диабетической ассоциации по профилактике и лечению кардиоренометаболических заболеваний 2023 г., выделена группа высокого риска, в которой необходимо

определять расчетную СКФ (рСКФ) и соотношение альбумина/креатинина (А/Кр) в моче. К этой группе прежде всего относятся лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Настороженность в отношении ХБП могут вызывать рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и соотношение А/Кр 30 мг/г и более. Диагноз ХБП считается подтвержденным при наличии одного из этих маркеров в течение трех и более месяцев^{6,7}.

Далее О.Н. Котенко уточнил, что в последние годы в фокусе внимания специалистов находятся ранние стадии почечных заболеваний, так как даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска и требует незамедлительного вмешательства.

Профессор Т.Н. Маркова добавила, что нарушения углеводного обмена напрямую связаны с развитием сердечно-сосудистой и почечной патологии. Поэтому было закономерным появление терминов «диабетическая нефропатия» и «диабетическая болезнь почек»⁸. Эксперты согласились с тем, что термин «диабетическая болезнь почек» полнее отражает сложный патологический процесс, который происходит в почках у пациентов с СД.

Далее профессор Т.Н. Маркова представила клинический слу-

¹ Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019; 96 (5): 1048–1050.

² Mennini F.S., Cabrera C.S., Card-Gowers J., et al. POSB68 Inside CKD: Projecting the Economic Burden of Chronic Kidney Disease Using Patient-Level Microsimulation. Presented at ISPOR Europe, 2021 // <https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-25--Supplemental-Issue-1S/POSB68-Inside-CKD--Projecting-the-Economic-Burden-of-Chronic-Kidney-Disease-Using-Patient-Level-Microsimulation>.

³ Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H., et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018; 94 (3): 567–581.

⁴ Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R., et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (12): 1984–1990.

⁵ Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–163.

⁶ Shlipak M.G., Tummalaipalli S.L., Boulware L.E., et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 34–47.

⁷ https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1.

⁸ Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–157.



Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой «От знаний к практике, от практики к результату»

чай пациентки Д. 48 лет. Больная поступила в отделение эндокринологии городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52) в связи с нестабильной гликемией. При поступлении она жаловалась на общую слабость, повышение артериального давления до 220/100 мм рт. ст., одышку при незначительной физической нагрузке, колебания гликемии в течение дня от 8 до 22 ммоль/л.

Из анамнеза установлено, что пациентка Д. страдает СД 2 типа около девяти лет. На момент постановки диагноза гликемия составляла 20 ммоль/л, что свидетельствовало о более длительном стаже заболевания. На старте терапии назначены метформин и гликлазид. Примерно за год до поступления в отделение эндокринологии ГКБ № 52 метформин был отменен из-за прогрессирования ХБП (СКФ – 35 мл/мин/1,73 м²). Поэтому принято решение об инициации инсулинотерапии в сочетании с дапаглифлозином и гликлазидом.

На момент поступления в отделение эндокринологии ГКБ № 52 пациентка Д. получала лечение инсулином делгудек в дозе 46 Ед (подкожно вечером), гликлазидом в дозе 60 мг (утром), дапаглифлозином в дозе 10 мг (утром), валсартаном в дозе 160 мг (утром), лерканидипином в дозе 20 мг (вечером) и аторвастатином в дозе 10 мг (вечером).

Исходя из данных анамнеза, в 19 лет у пациентки Д. имело место ожирение (индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м²), в 30 лет – артериальная гипертензия и незначительное снижение СКФ (84 мл/мин/1,73 м²), в 39 лет – СД 2 типа и значимое снижение СКФ. В 48 лет, на момент поступления в эндокринологическое отделение ГКБ № 52, СКФ составляла уже 16 мл/мин/1,73 м². Напомним, что за год до указанного события СКФ достигала 35 мл/мин/1,73 м².

Комментируя представленные данные, О.Н. Котенко констатировал, что ожирение сопряжено

с гибелью нефронов и развитием олиgoneфронии, поэтому пациентку Д. необходимо было обследовать еще на этапе формирования избыточной массы тела. Характерной особенностью начального поражения почек в условиях избыточного отложения жира является клубочковая гиперфилтрация. Как следствие, основной целью ренопротективной терапии при ХБП является снижение клубочковой гиперфилтрации, что позволит продлить жизнь почке. Безусловно, ведение коморбидного больного с почечной дисфункцией является междисциплинарной проблемой. При прогрессировании почечной недостаточности необходима консультация нефролога. При рСКФ 45 мл/мин/1,73 м² и более лечение осуществляет специалист по основному профилю заболевания, при рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² – нефролог.

Профессор Т.Н. Маркова представила данные объективного статуса пациентки Д.: рост – 175 см, вес – 136 кг, ИМТ – 44,4 кг/м², окружность талии – 132 см, дыхание ослабленное, хрипы не выслушиваются, тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 86 в минуту, артериальное давление – 180/100 мм рт. ст., живот при пальпации безболезненный, увеличен за счет избыточно развитой подкожной жировой клетчатки, имеются умеренные отеки голеней и стоп.

Лабораторные данные при поступлении: гемоглобин – 112 г/л, глюкоза – 16,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 11%, мочевины – 14,1 ммоль/л, креатинин – 280 мкмоль/л, соотношение А/Кр – 132 мг/ммоль, аланинаминотрансфераза – 55 Ед/л, аспаратаминотрансфераза – 20 Ед/л, мочевая кислота – 470 мкмоль/л, холестерин – 6,34 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,57 ммоль/л, триглицериды – 2,38 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, общий кальций, скорректированный по альбумину, – 2,2 ммоль/л, неор-

ганический фосфор – 1,1 ммоль/л, паратгормон – 91 пг/мл, 25(ОН)D – 12 нг/мл, железо – 4,2 нмоль/л, ферритин – 88 нг/мл.

Обнаружены непролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетическая сенсорная дистальная нейропатия конечностей.

Ультразвуковое исследование почек отклонений не выявило.

Эхокардиография показала нарушение функции диастолического расслабления миокарда левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 50%, индекс массы миокарда ЛЖ – 121 г/м², систолическое давление в легочной артерии – 39 мм рт. ст., степень диастолической дисфункции ЛЖ – 14.

Основной диагноз – СД 2 типа. Осложнения основного заболевания: диабетическая микроангиопатия – непролиферативная ретинопатия, нефропатия смешанного генеза, ХБП С4А3 (СКФ – 16 мл/мин/1,73 м²), диабетическая дистальная полинейропатия, стадия клинических проявлений. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь второй стадии, артериальная гипертензия третьей степени, риск сердечно-сосудистых осложнений четвертый, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ (50%) второго функционального класса по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца, умеренная легочная гипертензия, морбидное ожирение (ИМТ – 44,4 кг/м²), вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D, гиперурикемия, железодефицитная анемия легкой степени.

По словам профессора Т.Н. Марковой, первоочередной задачей является влияние на факторы риска развития ХБП. Это предполагает изменение образа жизни с повышением физической активности и соблюдением рекомендаций по контролю соли, фосфатов и кальция, снижению потребления белка, достижению контроля артериального давления и гликемии, сведение к минимуму риска острого повреждения почек⁵.



Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой
«От знаний к практике, от практики к результату»

Насколько значимо следует снижать количество потребляемого белка и как это реально сделать?

По мнению О.Н. Котенко, следует сбалансировать питание. Белок должен быть ограничен, но не исключен из рациона полностью, потому что только в животном белке содержится ряд незаменимых аминокислот, необходимых организму. Важно соблюдать баланс между потребляемой энергией и потребляемым белком, исключив белковые удары. Пища должна быть сбалансирована по количеству белков, жиров и углеводов.

Эксперт также сделал акцент на отрицательном влиянии гиперкалиемии в условиях почечной недостаточности на возможность применения эффективной терапии. Избыточный уровень калия в организме ограничивает использование таких препаратов, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Пациентам с гиперкалиемией следует соблюдать диету с пониженным содержанием калия.

В продолжение темы профессор Т.Н. Маркова отметила: несмотря на то что ведущие руководства рекомендуют титрацию ингибиторов АПФ и БРА до целевых доз, большинство пациентов с ХБП не получают эти препараты в целевой дозе. Риск гиперкалиемии также может стать барьером для назначения оптимальной дозы ингибиторов РААС. Согласно результатам исследования, у одного из трех пациентов на фоне

терапии блокаторами РААС отмечался один и более эпизодов гиперкалиемии. В 38% случаев фиксировалась гиперкалиемия легкой степени (5,1–5,4 ммоль/л), в 47% случаев – среднетяжелой степени (5,5 ммоль/л и более). В то же время у пациентов с ХБП С3 или С4 или хронической сердечной недостаточностью, у которых была снижена доза блокаторов РААС или их прием прекращен, риск смерти оказался выше, чем у получавших блокаторы РААС в максимальной дозе⁹.

Какие сахароснижающие препараты с позиции нефролога можно считать нефропротективными? По мнению О.Н. Котенко, нефропротективными препаратами являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). Эксперт пояснил, что уникальный эффект иНГЛТ-2 обусловлен способностью снижать реабсорбцию не только глюкозы, но и натрия из клубочкового фильтра в почечных канальцах, выведение его с мочой и осмотический диурез.

Со своей стороны профессор Т.Н. Маркова подчеркнула, что появление иНГЛТ-2 стало определенным прорывом в нефропротекции, снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Неслучайно в Алгоритмах оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами указаны как приоритетные при лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития или наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболева-

ний, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности⁸.

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO по лечению ХБП 2024 г., иНГЛТ-2 считаются препаратами первой линии у большинства пациентов с ХБП, начатую терапию необходимо продолжать до диализа или трансплантации почки¹⁰. Инициировать лечение дапаглифлозином можно с рСКФ 25 мл/мин/1,73 м² и более¹¹. Рекомендуется также снижать систолическое артериальное давление менее 120 мм рт. ст. с помощью блокаторов РААС в максимально переносимой дозе. Кроме того, показана терапия статинами умеренной или высокой интенсивности¹⁰. Дапаглифлозин относится к наиболее изученным представителям иНГЛТ-2. Знаковым стало крупное рандомизированное исследование DECLARE-TIMI 58 (n = 17 160), в котором продемонстрированы кардиоренальные преимущества дапаглифлозина (препарата Форсига®) у пациентов с СД 2 типа. Препарат Форсига® снижает риск событий конечной комбинации на 47%^{12, 13}. Такая высокая эффективность снижала развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной причины.

Исследование DAPA-CKD стало первым исследованием по оценке кардиоренальных эффектов иНГЛТ-2 при ХБП независимо от диабетического статуса. В исследовании DAPA-CKD были включены 4304 больных ХБП с СД 2 типа и без него, которых распределили в соотношении 1:1 для получения дапаглифлозина в дозе

⁹ Epstein M., Reaven N.L., Funk S.E., et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am. J. Manag. Care.* 2015; 21 (11 Suppl.): S212–220.

¹⁰ Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105 (4S): S117–S314.

¹¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014 (переоформлено 16.03.2022).

¹² Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (4): 347–357.

¹³ Mosenson O., Wiviott S.D., Heerspink H.J.L., et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care.* 2021; 44 (8): 1805–1815.



Клинические разборы с профессором Т.Н. Марковой «От знаний к практике, от практики к результату»

10 мг/сут или плацебо. Дапаглифлозин продемонстрировал снижение риска наступления событий первичной комбинированной конечной точки, включавшей стойкое уменьшение рСКФ на 50%, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых или почечных причин^{14, 15}.

Возвращаясь к клиническому примеру, профессор Т.Н. Маркова представила схему лечения пациентки Д., назначенную в отделении эндокринологии:

- сахароснижающая терапия – дулаглитид в дозе 1,5 мг подкожно один раз в неделю, дапаглифлозин в дозе 10 мг перорально утром, инсулин деглудек в дозе 20 Ед подкожно вечером;
- сердечно-сосудистая терапия – валсартан в дозе 160 мг утром, нифедипин в дозе 20 мг два раза в день, метопролол в дозе 25 мг утром и вечером, торасемид в дозе 5 мг утром;
- гипохолестеринемическая терапия – аторвастатин в дозе 10 мг вечером;
- гипоурикемическая терапия – фебувосустат в дозе 80 мг вечером;
- коррекция фосфорно-калиевого обмена – колекальциферол в дозе 8000 МЕ/сут в течение четырех недель, затем – поддерживающая доза;
- терапия анемии – сульфат железа и аскорбиновая кислота в дозе 100 мг утром под контролем показателей общего анализа крови, сывороточного железа, ферритина через месяц.

В свою очередь О.Н. Котенко, учитывая натрийуретический эффект иНГЛТ-2, который получает пациентка, рекомендовал скоррек-

Появление иНГЛТ-2 стало прорывом в нефропротекции, снижении риска почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа. Неслучайно в Алгоритмах оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2023 г. иНГЛТ-2 указаны как приоритетные при лечении пациентов с СД 2 типа и высоким риском или наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности

тировать схему лечения, отказавшись от назначения торасемида.

О.Н. Котенко также предложил заменить таблетированную форму железа, которое при рСКФ 16 мл/мин/1,73 м² не всасывается, на раствор для внутривенного введения один раз в шесть месяцев.

Со своей стороны профессор Т.Н. Маркова поинтересовалась: чьей прерогативой является лечение вторичного гиперпаратиреоза, развившегося на фоне ХБП, – эндокринолога или нефролога?

По словам О.Н. Котенко, вторичный гиперпаратиреоз возникает на фоне нефрологической патологии, поэтому его терапия является прерогативой нефрологов.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов 2021 г., у пациентов с ХБП С3–С5Д и признаками вторичного гиперпаратиреоза следует корректировать недостаточность или дефицит 25(ОН)D назначением колекальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина D, с целью снижения или контроля уровня паратгормона, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смерти¹⁶.

На следующий вопрос профессора Т.Н. Марковой, касающийся воз-

можных опасений в отношении развития побочных эффектов при назначении иНГЛТ-2, О.Н. Котенко ответил, что таковые имеют место быть. Ввиду высокой концентрации глюкозы в моче риск развития инфекции мочевыводящих путей повышается. Однако это можно профилактировать путем увеличения объема потребляемой жидкости.

Дапаглифлозин (препарат Форсига®) обладает благоприятным профилем безопасности у пациентов с ХБП как с СД 2 типа, так и без СД 2 типа¹⁷. Так, согласно данным исследования DAPA-CKD, в группе дапаглифлозина у лиц без СД 2 типа не было зафиксировано развития диабетического кетоацидоза и случаев тяжелой гипогликемии.

Нефропротективные эффекты и благоприятный профиль безопасности определяют преимущества дапаглифлозина при лечении ХБП независимо от наличия СД 2 типа.

Завершая выступление, эксперты перечислили три основных принципа ведения пациентов с ХБП: раннее выявление и постановка диагноза, диалог с пациентом о мерах по защите почек и применение нефропротективной терапии. 🌐

¹⁴ Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (15): 1436–1446.

¹⁵ Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Batiushin M., et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrol. Dial. Transplant. 2020; 35 (10): 1700–1711.

¹⁶ Ассоциации нефрологов. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации, 2021 // http://nonr.su/?page_id=4160.

¹⁷ Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9 (1): 22–31.