

О.А. НАГИБОВИЧ,  
Ю.Ш. ХАЛИМОВ

Военно-медицинская  
академия, Санкт-Петербург

## Современные тенденции в диагностике и лечении диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа

*Знание вопросов осложнений сахарного диабета (СД) является актуальной задачей для эндокринологов. Согласно Национальному стандарту отечественной диабетологии – алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом (2009), практически на всех стадиях поражения почек эндокринологи и диабетологи являются «ключевыми игроками» при решении вопросов диагностики и лечения диабетической нефропатии (ДН) (1). Лишь развитие терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) является показанием для передачи пациента «в руки» нефролога.*

**П**од термином ДН понимают различные дегенеративные изменения сосудов, клубочков и тубулоинтерстициального аппарата почек у больных сахарным диабетом. В 1983 г. С.Е. Mogensen и соавт. предложили классификацию ДН, включающую допротеинурические стадии, что позволяло на ранних этапах развития этого осложнения с помощью адекватной терапии добиваться обратного развития функциональных и структурных изменений почек (24). В соответствии с этой классификацией различают несколько стадий ДН. I стадия характеризуется развитием гиперфункциональной гипертрофии, которая сопровождается увеличением размеров клубочков и почки в целом. Микроальбуминурия обратима, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) высокая, но так-

же обратима. При II стадии ДН наблюдается повреждение почек без клинических признаков. Отмечаются утолщение базальной мембраны и увеличение объема мезангия клубочка. Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой в диапазоне от 20 до 200 мг/л) выявляется лишь при декомпенсации диабета и при физической нагрузке, а СКФ достоверно повышена. На III стадии – начальной нефропатии – у больных выявляется постоянная микроальбуминурия на фоне все еще высокой СКФ. Артериальное давление имеет тенденцию к повышению, особенно при физической нагрузке. Для IV стадии (клинической нефропатии) характерна стойкая протеинурия (белок в моче определяется рутинными методами), СКФ снижается в среднем на 1 мл/мин. в месяц. На V стадии – терминальной хронической почечной недостаточности – у больных определяется низкая СКФ вследствие склероза почечной ткани.

Отдавая должное указанной классификации, необходимо отметить, что с момента ее создания прошло более 25 лет и, кроме того, данное деление ДН имеет «уязвимые» места. Во-первых, в вышеуказанной классификации I и II стадии ДН базируются на морфологических критериях, III и IV стадии – на уровне экскреции белка с мочой, а V стадия – на скорости клубочковой фильтрации. Во-вторых, в реальной клинической практике сложно диагностировать ДН I и II стадии. В-третьих, в данной классификации отсутствует консервативная стадия

ХПН, не требующая заместительной терапии. В-четвертых, в ней не представлена количественная градация скорости клубочковой фильтрации, которая в значительной степени определяет нефрологический прогноз.

В связи с вышеуказанными обстоятельствами внедрение в 2002 г. в клиническую практику термина «хроническая болезнь почек» (ХБП) специалистами Национального почечного фонда (США) и экспертами комитета Инициатива качества исходов болезней почек (K/DOQI) (27) представляется уместным и своевременным. Через некоторое время данное понятие было принято европейским медицинским сообществом (18, 21). Использование новой терминологии в России было инициировано представителями петербургской школы нефрологов: профессора А.В. Смирнов, А.М. Есаян и И.Г. Каюков в 2002 г. в журнале «Нефрология» опубликовали статью «Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений» (6). В 2005 г. проходивший в Москве VI съезд научного общества нефрологов России рекомендовал врачам использовать термин «ХБП» в повседневной деятельности. В последующем понятие ХБП было принято и стало активно использоваться и в практике эндокринологов. Так, если ранее (2002) в Национальном стандарте приводилась лишь формула для расчета СКФ, то уже в 2006 г. в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом была введена таблица «Характеристика уровня

Таблица 1. Классификация ХБП

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> )	Мероприятия
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Те же мероприятия. Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений. Малобелковая диета
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15	Почечная заместительная терапия

СКФ», а в 2009 г. классификация и формулировки диагноза ДН в указанных алгоритмах были дополнены характеристикой стадий ХБП. По-видимому, повсеместное распространение терминологии и классификации ХБП среди отечественных специалистов произойдет уже в 2010 году.

Что сегодня вкладывается в понятие ХБП? Необходимо рассмотреть разные толкования этого термина. В широком смысле ХБП – наднозологическое понятие, которое объединяет все первичные и вторичные поражения почек. Но это не простое объединение разных нозологических форм под одним «козырьком». Очевидно, что разные нефропатии имеют одни и те же факторы риска, механизмы развития и прогрессирования, клиническую и лабораторную картину, общие подходы в лечении и исход. Кроме того, единым является путь, который проходит в своем развитии любая нефропатия от наличия факторов риска до закономерного исхода – терминальной почечной недостаточности. В-третьих, в узком смысле, ХБП является диагнозом при отсутствии подтвержденной нозологической формы патологии почек, но при наличии признаков повреждения почек.

Критериями хронической болезни почек являются (5):

- наличие любых клинических маркеров повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденных с интервалом не менее 3 мес.;

- любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно при прижизненном морфологическом ис-

следовании органа или при его визуализации;

- снижение СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> в течение 3-х и более месяцев вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Главным критерием, положенным в основу классификации ХБП, стал показатель функционального состояния почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Данный показатель отражает массу действующих нефронов (7). Значение указанного параметра для взрослых пациентов должно быть рассчитано либо по формуле Кокрофта-Голта (11), которая при использовании системы СИ имеет вид:

$$СКФ = K \times [(140 - \text{Возраст (лет)}) \times \text{Масса тела (кг)}] / \text{Креатинин сыв. (мкмоль/л)},$$

где K = 1,23 – для мужчин или 1,05 – для женщин;

либо по уравнению MDRD (22):

$$СКФ = 186 \times (\text{Креатинин сыв., мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, гг.})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (для женщин)}.$$

Преимущество имеет уравнение MDRD. Необходимо отметить, что в ряде случаев расчетные методы не могут быть использованы. Так, некорректные результаты можно получить при использовании формул для расчета СКФ у больных старше 80 лет, после ампутации конечностей, с выраженным истощением или, напротив, избытком массы тела, с заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегией и квадриплегией, на фоне острого и быстро прогрессирующего нефротического синдрома, острой почечной недостаточности, лечении нефротоксическими препаратами, при решении вопроса о проведении заместительной почечной терапии и привержен-

ности больного вегетарианской диете (5).

Классификация ХБП (27) и стратегия лечения представлены в таблице 1.

Данная классификация в настоящее время получила свое развитие: в III стадии стали выделять две подстадии – IIIA и IIIB. Такое деление оправданно, т.к. пациенты с ХБП IIIA стадии (СКФ в диапазоне 45-59 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) имеют высокие риски развития сердечно-сосудистых катастроф при умеренных темпах прогрессирования почечного заболевания. У больных с ХБП IIIB стадии (СКФ в диапазоне 30-44 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) риск развития терминальной почечной недостаточности оказывается выше, чем вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (16, 17, 23).

Уровень экскреции альбумина/белка с мочой является важным физиологическим показателем и клиническим симптомом, поскольку отражает состояние проницаемости гломерулярного фильтра и реабсорбционную емкость проксимальных канальцев. В связи с вышеизложенным предлагается каждую из первых четырех стадий ХБП индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии: нормоальбуминурия (Н), микроальбуминурия (М), протеинурия (П) или макроальбуминурия (5). При этом считается, что градацию уровней экскреции альбумина с мочой, несмотря на предложения пересмотра нижнего уровня микроальбуминурического диапазона, целесообразно оставить общепринятой (1).

С учетом новой классификации диагноз пациента должен форму-

лироваться следующим образом: «Сахарный диабет 2 типа средней степени тяжести, субкомпенсированный. Диабетическая нефропатия, ХБП II ст. (ХПН 0 ст.)». Указание в скобках на стадию хронической почечной недостаточности остается необходимым на переходный период, пока в руководящие документы не будет введен термин «хроническая болезнь почек».

С учетом понятия ХБП в национальных стандартах по диагностике и лечению СД, по-видимому, должен быть скорректирован алгоритм диагностики ДН в отношении сроков подтверждения микроальбуминурической и протеинурической стадии данного осложнения. Так, если в настоящее время ретест на микроальбуминурию и протеинурию рекомендуется проводить 3 раза в течение месяца (1), то предлагается увеличить этот срок до 3 или более месяцев.

Процесс развития ДН можно представить в виде каскада взаимодействий между пусковой причиной (гипергликемия), факторами прогрессирования (внутриклубочковая гипертензия, системная гипертензия, гиперлипидемия, протеинурия и др.) и «медиаторами» прогрессирования (факторы роста, вазоактивные факторы, факторы эндотелия сосудов, протеогликаны, оксидантный стресс, цитокины) поражения почек. Взаимодействие всех вышеперечисленных факторов находится под генетическим контролем, определяющим большую или меньшую чувствительность почек к воздействию патологических агентов (3).

В соответствии с вышеуказанной схемой патогенеза ДН терапевтические усилия могут быть направлены на пусковую причину, факторы прогрессирования, медиаторы

прогрессирования, генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Последнее направление сегодня не разработано. В то же время первые два направления активно используются, тогда как третье является перспективным. Важно отметить, что лечение ДН на любой стадии должно быть активным, многокомпонентным и комплексным (12, 23). Рассмотрим более подробно некоторые аспекты первых двух направлений лечения.

Воздействие на пусковой фактор развития ДН подразумевает достижение компенсации углеводных нарушений. О важности поддержания строгого контроля гликемии в отношении развития ДН у больных СД 2 типа известно давно. Так, 8-летнее исследование KUMAMOTO показало, что в группе больных с исходно неосложненным течением СД 2 типа интенсивный контроль (достигнутый уровень HbA1c – 7,1%) снизил частоту развития микроальбуминурии в 4 раза (11,5% против 43,5%), протеинурии – в 3 раза (11,5% против 32%) по сравнению с группой пациентов с традиционным подходом к контролю диабета, достигших значения HbA1c 9,4%.

Аналогичные результаты в отношении риска развития микроангиопатий были получены у примерно 4 тыс. больных с впервые выявленным СД 2 типа без сосудистых осложнений и в другом масштабном многолетнем исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Было показано, что через 10 лет наблюдения в группе больных, получавших интенсивное лечение пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином, снижение уровня HbA1c, в среднем, до 7% приводило к значимому снижению относительного риска развития микроальбуминурии на

24%, протеинурии – на 33%, микро-сосудистых осложнений в целом на 25% по сравнению с группой, получавшей только диетотерапию, в которой достигнутый уровень HbA1c составил 7,9%.

Вместе с тем в исследовании UKPDS интенсивный контроль гликемии не привел к достоверному снижению риска макрососудистых осложнений. Более того, исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было преждевременно остановлено из-за более высокой смертности (на 22%,  $p = 0,04$ ) в группе больных СД 2 типа, получавших интенсивную сахароснижающую терапию (целевой уровень HbA1c  $\leq 6,0\%$ ) по сравнению с пациентами на стандартной терапии.

Установлено, что маркеры поражения почек при СД – микро- и макроальбуминурия – являются не только предвестниками прогрессирования почечной патологии и развития терминальной ХПН, но и независимыми факторами риска формирования сердечно-сосудистой патологии (34). Взаимосвязь между патологией сердечно-сосудистой системы и поражением почек получила название кардиоренального синдрома. В настоящее время при оказании своевременной нефрологической помощи больные СД погибают не от уремической интоксикации, а от сердечно-сосудистых осложнений. Только 5% летальных исходов у больных СД 2 типа обусловлены терминальной стадией ХПН, в то время как ведущими причинами смертности являются сердечно-сосудистые катастрофы (9).

В России критериями компенсации углеводного обмена у взрослых больных СД 2 типа являются: снижение уровня HbA1c – менее 7,0%, уровни гликемии натощак – не более 6,5 ммоль/л и через 2 часа после еды – не более 8,0 ммоль/л (1). Отечественные целевые значения показателей углеводного обмена согласуются с последними рекомендациями Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета.

**Очевидным преимуществом Диабетона МВ является доказанная более высокая эффективность в снижении частоты сердечно-сосудистых событий и выживаемости у пациентов с СД 2 типа по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами сульфанилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид).**

Терапевтические цели у больных СД 2 типа достигаются сочетанным применением дозированной физической нагрузки, рациональной диеты, использованием пероральных сахароснижающих средств и инсулинотерапии. Указанные мероприятия должны проводиться постоянно с момента выявления основного заболевания.

Вместе с тем до последнего времени у клиницистов оставался ряд неразрешенных вопросов: до каких показателей следует снижать уровень HbA1c с целью профилактики диабетической нефропатии, насколько интенсивно следует снижать уровень глюкозы в крови, наконец, одинаково ли эффективны и безопасны используемые в настоящее время сахароснижающие препараты в отношении нефро- и кардиопротекции?

Ответы на указанные выше вопросы были получены после опубликования результатов самого масштабного из завершённых в настоящее время международных исследований, посвящённых изучению СД 2 типа – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) (33). Результаты исследования показали, что в группе интенсивного контроля гликемии ( $n = 4828$ ) уровень HbA1c снизился через 5 лет лечения с 7,5 до 6,5%, отмечалось достоверное снижение частоты развития основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ( $p = 0,013$ ), микрососудистых осложнений – на 14% ( $p = 0,01$ ), уровня микроальбуминурии – на 9% ( $p = 0,018$ ), протеинурии – на 30% ( $p < 0,001$ ), развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования – на 21% ( $p = 0,006$ ). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению сердечно-сосудистой смертности на 12% ( $p = 0,12$ ) по сравнению с группой больных со стандартным контролем гликемии ( $n = 4741$ ), в которой уровень HbA1c снизился через 5 лет лечения с 7,5 до 7,3%.

Позитивные результаты исследования ADVANCE объясняются разными факторами, наиболее важным из которых является оптимальный

с точки зрения соотношения эффективность/безопасность целевой уровень HbA1c  $\leq 6,5\%$  в группе интенсивного лечения. Кроме того, был использован фактор безопасной скорости снижения уровня HbA1c, не превышающей 0,5-0,6% в год. Оптимальным явился и выбор сахароснижающего препарата – гликлазида МВ (Диабетон МВ), который в конце исследования в группе интенсивного контроля применялся у 90% пациентов в виде комбинированной или, в редких случаях, в виде монотерапии, из которых 70% пациентов получали препарат в максимальной дозе 120 мг 1 раз в сутки.

Выбор сахароснижающей терапии в исследовании ADVANCE базировался на результатах, полученных в проведенном ранее рандомизированном, открытом, в параллельных группах, исследовании STENO 2 (Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes). В данную программу было включено 160 пациентов с микроальбуминурией, у которых исходный уровень HbA1c составлял в среднем 8,4%, а лечение и наблюдение продолжалось в течение 13 лет. При этом в группе интенсивной терапии гликлазид являлся препаратом сульфонилмочевины первого выбора. Согласно полученным в исследовании STENO 2 результатам, лишь у одного пациента группы интенсивной терапии было отмечено прогрессирование нефропатии до стадии ХПН против 6 пациентов в группе традиционной терапии ( $p = 0,04$ ).

Из опубликованных ранее работ известно, что Диабетон МВ эффективно действует в течение 24 часов при однократном приеме во время завтрака (19), обеспечивает долгосрочный гликемический контроль (18) и отлично переносится пациентами в высоких дозах (максимальная доза 120 мг/сут). Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами (13) и оказывает прямое протективное действие на сосудистую стенку (14).

Исследование GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus Glimperide study) убедительно

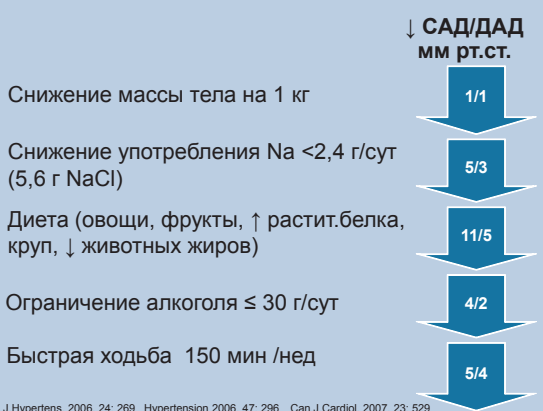
- Целевой уровень АД  $< 130/80$  мм рт.ст.
- Изменение образа жизни (физические нагрузки, диета)
- Раннее начало фармакотерапии (при высоком нормальном АД, при наличии МАУ – при нормальном АД)
- Выбор препарата определяется антигипертензивной активностью, органопротективным действием, метаболической нейтральностью
- Препаратами 1-го выбора являются иАПФ и БРА
- Ранняя комбинированная терапия (монотерапия возможна при АД  $< 140/80$  мм рт.ст.)
- При комбинированной терапии используют АК, агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, БАБ (небиволол, карведилол)
- Коррекция других факторов риска (гипергликемии, дислипидемии, ожирения, курения)

### Рисунок 1. Основные принципы лечения АГ у больных СД

показало, что у больных СД 2 типа при использовании Диабетона МВ наблюдается на 50% меньше гипогликемий по сравнению с глимепиридом при равной сахароснижающей активности обоих препаратов (30). Кроме того, было выявлено, что препарат эффективен и безопасен не только у пациентов с сохраненной (СКФ  $> 50$  мл/мин.), но и у больных с умеренно сниженной функцией почек (СКФ  $< 50$  мл/мин.), а также у лиц с хронической почечной недостаточностью.

Очевидным преимуществом Диабетона МВ является и доказанная более высокая эффективность в снижении частоты сердечно-сосудистых событий и выживаемости у пациентов с СД 2 типа по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, толбутамид) (20).

Вторым направлением, необходимым для предупреждения поражения почек у больных СД, является коррекция факторов прогрессирования ДН, т.е. механизмов, устранение которых может замедлить, но уже не может остановить полностью или вызвать обратное развитие ДН. Наиболее важным из таких факторов является артериальная гипертензия. Согласно современным рекомендациям, терапевтической целью у больных СД вне за-



**Рисунок 2. Влияние модификации образа жизни на уровень АД у больных СД с АГ**

J. Hypertens. 2006, 24: 269 Hypertension 2006, 47: 296 Can. J. Cardiol. 2007, 23: 529

висимости от стадии ДН является достижение уровня артериального давления ниже 130/80 мм рт. ст. (1, 8). При этом данный показатель у больных СД не должен быть ниже 110/70 мм рт. ст., так как чрезмерно жесткий контроль АД у лиц с почечной патологией может привести к гипоперфузии органов-мишеней (2). Основные принципы лечения АГ у больных СД представлены на рисунке 1.

Конечно, врачу необходимо помнить о пользе нефармакологических методов лечения артериальной гипертензии: ограничения потребления соли (не более 3 г/сут), физических упражнениях, снижении избыточной массы тела, отказе от курения, умеренности в потреблении алкоголя и уменьшении психического напряжения (рисунок 2), однако большинству больных с ДН и артериальной гипертензией показана ранняя фармакотерапия (8).

В связи с наилучшей доказательной базой в отношении эффективной и безопасной нефро- и кар-

диопротекции у больных СД 2 типа гипотензивными препаратами выбора у лиц с различными стадиями ДН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) (8). Доза препаратов указанных групп у больных с ДН зависит от выраженности нарушения функции почек. Так, на стадии хронической почечной недостаточности доза иАПФ определяется уровнем гиперкреатинемии: до 250 мкмоль/л – средняя терапевтическая, в диапазоне 250-350 мкмоль/л – должна быть уменьшена в 2 раза, в диапазоне 350-500 мкмоль/л – препарат должен быть отменен. В дальнейшем иАПФ может назначаться в средней терапевтической дозе в дни гемодиализа (3).

Следует отметить, что потенциальные преимущества комбинации иАПФ и АРА по сравнению с монотерапией иАПФ в отношении кардиопротекции у больных СД 2 типа и АГ не были подтверждены в исследовании ONTARGET, при этом на фоне комбинированного лечения рамиприлом и телмисартаном у обследуемых пациентов на 58% чаще регистрировались различные нарушения функции почек ( $p < 0,005$ ).

У большей части больных с ДН целевых уровней АД удается достичь комбинацией двух и более антигипертензивных препаратов разных фармакологических групп (рисунок 3). Использование фиксированной комбинации двух препаратов способствует повышению приверженности пациентов лечению. Ранее в целом ряде исследований были убедительно продемонстрированы нефропротективные свойства комбинированной терапии

периндоприлом и индапамидом (25, 29).

Антигипертензивную терапию у больных СД с нормоальбинурией рекомендуется инициировать с момента выявления АД  $\geq 130/80$  мм рт. ст., а у лиц с микроальбинурией – и при меньшем уровне АД. Достижение рекомендуемых целевых уровней АД у больных СД должно быть постепенным, ступенчатым, с учетом уровня показателей артериального давления, предшествующих началу лечения.

Если до недавнего времени продолжались дискуссии о необходимости антигипертензивной терапии у нормотензивных больных СД 2 типа с целью профилактики сосудистых осложнений, то результаты исследования ADVANCE подтвердили необходимость подобной тактики для таких пациентов. Так, ранняя комбинированная фармакотерапия больных СД 2 типа периндоприлом (4 мг/сут.) в комбинации с индапамидом (1,25 мг/сут.) сопровождалась достоверным снижением риска развития микроальбинурической стадии ДН на 21% ( $p < 0,0001$ ), а также коронарных осложнений на 14% ( $p = 0,02$ ) (33).

Компенсация нарушений липидного обмена также является одним из важнейших направлений лечения, предупреждающих развитие и прогрессирования ДН. Целью терапевтического вмешательства независимо от типа СД является снижение общего холестерина менее 4,5 ммоль/л, триглицеридов менее 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,5 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности должен быть более 1,2 ммоль/л у женщин и более 1,0 ммоль/л – у мужчин (1). Указанные цели достигаются сочетанием рациональной диеты с приемом гиполипидемических препаратов из групп статинов и фибратов. Лечебные мероприятия должны проводиться непрерывно с момента выявления дислипидемии.

Необходимо понимать, что вклад в поражение почек гипергликемии, гипертензии и гиперлипидемии

**Диабетон МВ эффективно действует в течение 24 часов при однократном приеме во время завтрака, обеспечивает долгосрочный гликемический контроль и отлично переносится пациентами в высоких дозах (максимальная доза 120 мг/сутки). Кроме того, препарат обладает антиоксидантными свойствами и оказывает прямое протективное действие на сосудистую стенку.**

различен и может меняться в зависимости от стадии ДН. Так, проведенный нами ранее факторный анализ (4) показал, что у больных СД 2 типа с нормоальбуминурией (НАУ) значение СКФ зависело в первую очередь от липидного, а затем углеводного и гемодинамического факторов (таблица 2). При микроальбуминурической (МАУ) стадии – гемодинамического, липидного, углеводного, а при протеинурической (ПУ) стадии ДН распределение изученных факторов имело иной порядок: липидный, гемодинамический и углеводный.

Подобная закономерность выявлена и у пациентов с СД 1 типа. По мнению некоторых авторов, после того как развивается протеинурия, патологический процесс в почках уже теряет свою непосредственную зависимость от уровня гипергликемии и приобретает самостоятельное течение от вызвавших его метаболических причин (10). Как правило, на стадии протеинурии уже отсутствует корреляционная зависимость между темпом снижения скорости клубочковой фильтрации, повышением содержания креатинина в крови и уровнем гликированного гемоглобина. Необходимо отметить, что данная точка зрения согласуется с вышеприведенной схемой патогенеза ДН.

Полученные результаты имеют большое практическое значение, так как позволяют правильно определить приоритеты нефропротективной терапии у больных сахарным диабетом. Можно полагать, что у больных СД 2 типа при отсутствии поражения почек или на фоне протеинурической стадии ДН основным направлением предупреждения прогрессирования ДН должна быть коррекция липидного обмена, а при микроальбуминурической стадии ДН – нормализация артериального давления.

Аналогичный подход необходим и при рассмотрении вопросов кардиопротекции. Известно, что исследование ADVANCE не показало достоверного снижения сердечно-сосудистой смертности среди

**Таблица 2. Ранжирование факторов, определяющих значение СКФ у больных СД 2 типа при отсутствии и наличии диабетической нефропатии**

№	НАУ (n = 305)	МАУ (n = 134)	ПУ (n = 52)
1	Липидный	Гемодинамический	Липидный
2	Антропометрический	Фактор инсулинемии	Гемодинамическо-инсулинемический
3	Фактор пола	Антропометрический	Антропометрический
4	Углеводный	Липидный	Углеводный
5	Гемодинамический	Углеводный	–

**Таблица 3. Исследование ADVANCE: снижение относительного риска достижения конечных точек при интенсивном контроле гликемии, активном контроле АД и их комбинированном воздействии**

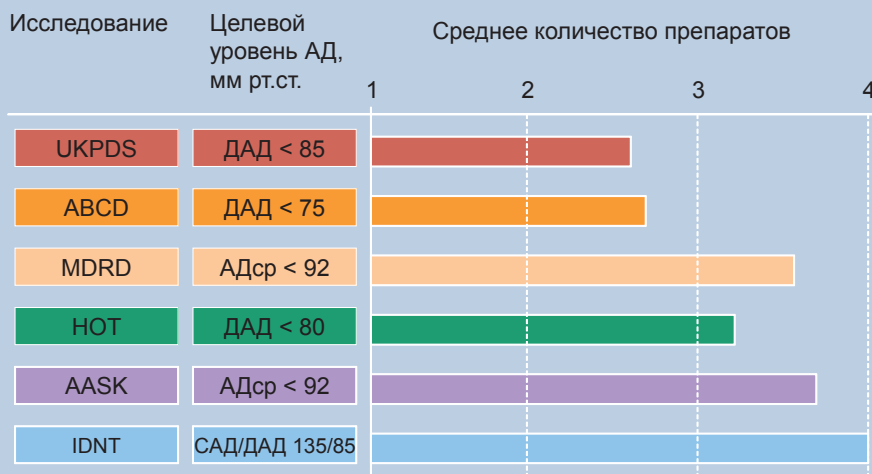
Снижение относительного риска (%)	Интенсивный контроль HbA1c (Диабетон МВ)	Активный контроль АД (Нолипрел форте)	Сочетанный интенсивный контроль HbA1c и АД
Общая смертность	7 (НД)	14	18
Кардиоваскулярная смертность	12 (НД)	18	24
Новые случаи микроальбуминурии	9	21	
Общие почечные события	21	21	33

Примечание: НД – недостоверно.

больных СД 2 типа в группе интенсивного контроля по сравнению с пациентами группы стандартной терапии (33). Как уже указывалось выше, программа ACCORD была остановлена в связи с тем, что интенсивное лечение, направленное на достижение уровня HbA1c < 6%, привело к увеличению смертности среди обследуемых больных СД 2 типа на 20%. Данные факты свидетельствуют о том, что гиперглике-

мия не является определяющим фактором развития кардиоваскулярных событий, а достижение целевого уровня HbA1c – единственной задачей при лечении больных СД 2 типа.

Очевидно, что приведенные данные не повод преуменьшить значение гликемического контроля для эффективной профилактики диабетических ангиопатий, но весомый аргумент полагать, что на



Bakris G.L. et al. Am.J.Kidney Dis. 2000.- 36. -646-661  
 Lewis E.J. et al. N.Engl.J.Med. 2001. – 345.- 851-860

**Рисунок 3. Среднее количество антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевого уровня АД**

границы «мягкой» гипергликемии и нормогликемии не удается получить дополнительных преимуществ за счет ужесточения контроля за показателями углеводного обмена. Необходимо многофакторное управление заболеванием, включающее контроль других факторов, основными из которых являются дислипидемии и артериальная гипертензия (26, 32). Данное положение подтверждается результатами ряда крупных исследований, показавших преимущества комплексного лечения СД, основанного на воздействии на все факторы риска, а не только на гипергликемию (15, 31). Так, в исследовании ADVANCE мар-

керы почечной патологии были одинаково высокочувствительны как к интенсивному контролю гликемии (в группе, применявшей Диабетон МВ), так и к интенсивному контролю АД (в группе, применявшей Нолипрел форте): совокупные почечные события в гликемической ветви и гипертонической ветви исследования достоверно снижались на 21% (таблица 3).

Наибольший ренопротективный эффект отмечался при сочетании воздействия интенсивного контроля гликемии и АД: развитие и прогрессирование нефропатии снизилось на 33% (35). Только при интенсивном контроле гликемии и АД с помощью комбинированной

фармакотерапии в группе больных СД 2 типа отмечалось максимальное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности (на 18 и 24% соответственно).

Таким образом, непрерывный контроль значений скорости клубочковой фильтрации, максимально ранняя диагностика микроальбуминурии, постоянный мониторинг альбуминурии, комплексное воздействие на инициирующий повреждающий фактор, а также факторы и медиаторы прогрессирования поражения почек определяют эффективность профилактики и лечения такого грозного осложнения сахарного диабета, как диабетическая нефропатия. 

## Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: Медиа Сфера, 2009. 104 с.
2. Бойцов С.А. Новые Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии: что в них нового? // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 5, с.346-355.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
4. Нагибович О.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при диабетической нефропатии. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 36 с.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М. и соавт. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых/ Под ред. А.В. Смирнова. СПб.: Левша. Санкт-петербург. 2008. 52 с.
6. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. 2002; 6 (4): 11-17.
7. Томила Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Тер. архив. 2005; 6: 87-92.
8. Шестакова М.В. Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 482 с.
9. Allen K.V., Walker J.D. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes // Diabetes Care. 2003; 26: 2389-2391.
10. Biesenbach G., Janko O., Zazgornik J. // Nephrol. Dial. Transplant. 1994. Vol. 9. P.1097-1102.
11. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. 1976. Vol. 16, № 1. P.31-41.
12. Cortinovic M., Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Investigational drugs for diabetic nephropathy // Expert Opin Investig Drugs. 2008. Vol. 17 (10). P.1487-1500.
13. Drouin P. DIAMICRON MR study group. DIAMICRON MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes. A double blind, randomized, multinational study // J. Diabetes Complications. 2000. Vol. 14. P.185-191.
14. Fava D., Cassone-Faldetta M., Lauretti O. E.a. Gliclazide improves antioxidant status and nitric oxide-mediated vasodilatation in type 2 diabetes // Diabetic Med. 2002. Vol. 19. P.752-757.
15. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P.580-591.
16. Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (9). P.2586-2594.
17. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351 (13). P.1296-1305.
18. Guillaesseau P.J. Compliance and optimization of oral antidiabetic therapy. A longitudinal study // Presse Med. 2004. Vol. 33. P.156-160.
19. Guillaesseau P.J., Greb W. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily // Diabete Metab. 2001. Vol. 27. P.133-137.
20. Johnsen S.P., Monster T.B.M., Olsen M.L. et al. Risk and short term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // Am. J. Ther. 2006. Vol. 13. P.134-140.
21. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 67 (6). P.2089-2100.
22. Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11: A0828.
23. Martínez Castela A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk // Nefrologia. 2008. Vol. 28, Suppl 5. P.79-84.
24. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. 1983. Vol. 32, suppl.2. P.64-78.
25. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Groupe. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER // Hypertension. 2003. Vol. 41. P.1063-1071.
26. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P.2643-2653.
27. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39 [Suppl 1]: S1-S266.
28. O'Brien R.S., Luo M., Balasz N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // J. Diabetes Complications. 2000. Vol. 14. P.201-206.
29. Renaud I.M., Chainey A., Belair M.F. et al. Long-term protection of obese Zucker rat kidneys from fibrosis and renal failure with an angiotensin converting enzyme inhibitor/diuretic combination // Fundam. Clin. Pharmacol. 2004. Vol.18. P.43-44.
30. Scherthaner G., Grimaldi A., Mario U. et al. GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes Diamicon MR versus glibenclamide) study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glibenclamide in type 2 diabetes patients // Eur. J. Clin. Invest. 2004. Vol. 34. P.535-542.
31. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O. et al. Expert consensus document. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. P.298-304.
32. Stettler C., Allemann S., Juni P. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials // Am. Heart J. 2006. Vol. 152. P.27-38.
33. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P.2560-2572.
34. Valmadrill C.T., Klein R., Moss S.E. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Int. Med. 2000. Vol. 160. P.1093-1100.
35. www.advance-trial.com

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ, КОТОРОЙ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ**

# **ДИАБЕТОН® МВ**

**Препарат сульфонилмочевины новой генерации  
с однократным суточным приемом,  
созданный на основе  
гидрофильного матрикса**

- ✓ **Высокая  
β-клеточная  
селективность**
- ✓ **Эффективный  
метаболический  
контроль**
- ✓ **Дополнительные  
гемоваскулярные  
свойства**

**Всестороннее метаболическое и сосудистое  
лечение сахарного диабета 2 типа**

Рег. номер № 011940/01 от 29.12.2006



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

**2-4 таблетки\***

**во время завтрака**

\* для большинства пациентов