

Сахароснижающая терапия при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Кочергина

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

Сахарный диабет (СД) является широко распространенным заболеванием. Число больных быстро растет во всем мире и в настоящее время, по данным ВОЗ, составляет более 190 млн человек. Примерно столько же человек не знают о своем заболевании. СД называют эпидемией среди неинфекционных заболеваний. В России СД болеют более 8 млн человек. Число больных диабетом составляет 2–5 % населения земного шара и продолжает постоянно увеличиваться.

Среди общего числа больных СД 85–90 % составляют больные СД 2 типа. Основной прирост больных происходит в основном за счет увеличения количества больных СД 2 типа в старших возрастных группах населения.

Так, по данным третьего пересмотра национального регистра здоровья США (NHANES III), с возрастом увеличивается количество больных СД 2 типа:

- в 50–59 лет СД 2 типа наблюдается у 4 % мужчин и 9 % женщин;
- 60–69 лет – у 10 % мужчин и 11 % женщин;
- 70–79 лет – у 14 % мужчин и 21 % женщин;
- старше 80 лет – у 24 % мужчин и 22 % женщин.

Аналогичные тенденции распространенности СД 2 типа наблюдаются и в других странах, в т. ч. и в России. В настоящее время СД 2 типа имеется примерно у одного из 50 человек.

По определению ВОЗ (1999), СД – это группа обменных заболеваний, проявляющихся гипергликемией и возникающих в результате нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов.

В основе патогенеза этого заболевания лежит снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и постепенно прогрессирующее нарушение секреции инсулина.

Инсулинорезистентность прямо пропорциональна выраженности ожирения, которое наблюдается примерно у 90 % больных СД 2 типа. Кроме того, инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемической болезни головного мозга, инсульта.

СД 2 типа приводит к нарушению всех видов обмена и чаще всего является составной частью метаболического синдрома, для которого харак-

терно наличие висцерального ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии, гипер- и дислипидемии (повышение триглицеридов и липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности), артериальной гипертонии, прогрессирующего атеросклероза.

Нарушение синтеза и секреции инсулина, а также снижение его действия на уровне периферических клеток-мишеней приводит к уменьшению утилизации глюкозы после приема пищи и снижению синтеза гликогена в мышцах и печени, результатом чего является развитие кардинального симптома СД 2 – постпрандиальной гипергликемии, т. е. повышению сахара крови через два часа после еды выше допустимых значений.

Повышение уровня глюкозы крови через два часа после еды более 7,9 ммоль/л (нормальный уровень – до 7,8 ммоль/л) приводит к развитию эффекта глюкозотоксичности. Этим термином называется токсическое действие глюкозы, проявляющееся в гликозилировании белков и клеточных мембран различных органов и тканей организма, что неизбежно ведет к нарушению их функции, а при длительном повышении сахара крови – к развитию диабетических осложнений: поражению глаз (ретинопатии), повреждению нервов (полинейропатии), повреждению сосудов (атеросклерозу), патологии почек (нефропатии).

Одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

При диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом развивается ряд типичных морфологических изменений, касающихся всех структур почечной ткани – клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов.

По классификации С.Е. Mogensen различают 5 стадий развития диабетической нефропатии. Как видно из табл. 1, первые стадии ДН в течение нескольких лет протекают скрытно и клинически не проявляются.

Основным механизмом развития и прогрессирования диабетической нефропатии является хроническая гипергликемия, которая активизирует действие факторов прогрессирования патологии почек, внутриклубочковой гипертензии, системной гипертензии и др.

Неудовлетворительная компенсация СД является наиболее мощным из всех факторов риска развития ДН. Кроме того, формирование таких факторов развития и прогрессирования патологии почек, как гиперлипидемия и гиперфильтрация, также обусловлено хронической гипергликемией.

Диабетическая нефропатия обычно постепенно прогрессирует и приводит в большинстве случаев к неотвратимому развитию протеинурии, а затем к ХПН и смерти от уремии.

Развитию явной или протеинурической стадии ДН предшествует скрытая стадия заболевания, проявляющаяся микроальбуминурией (МАУ). Своевременное выявление этой стадии ДН имеет очень важное клиническое значение, так как изменения почечной ткани в этот период являются потенциально обратимыми при своевременной диагностике и терапии. Именно на этой стадии крайне важно хорошо компенсировать СД и контролировать не только гипергликемию, но и гиперлипидемию и гипертензию, чтобы остановить дальнейшее развитие ДН, а, в ряде случаев – добиться её обратного развития.

Таблица 1. Стадии развития диабетической нефропатии (по С.Е. Mogensen, 1983)

Стадия диабетической нефропатии	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	• увеличение скорости клубочковой фильтрации (более 140 мл/мин)	Развивается в дебюте СД
	• увеличение почечного кровотока	
	• гипертрофия почек	
	• нормоальбуминурия (до 30 мг/сут)	
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	• утолщение базальных мембран капилляров клубочков	Развивается через 2–5 лет
	• расширение мезангиума	
	• сохранение высокой скорости клубочковой фильтрации	
	• нормоальбуминурия	
3. Начинаяющаяся нефропатия	• микроальбуминурия (МАУ) (от 30 до 300 мг/сут)	Развивается через 5–15 лет
	• скорость клубочковой фильтрации высокая или нормальная	
	• нестойкое повышение АД	
4. Выраженная нефропатия	• протеинурия (более 500 мг/сут)	Развивается через 10–25 лет
	• скорость клубочковой фильтрации нормальная или умеренно снижена	
	• артериальная гипертензия	
5. Уремия	• снижение скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин	Развивается более чем через 20 лет от начала диабета или через 5–7 лет от появления протеинурии
	• артериальная гипертензия	
	• симптомы интоксикации	

Экскреция альбумина с мочой усиливается при инфекции мочевых путей, острых заболеваниях, физической нагрузке, декомпенсации СД, в т. ч. недавних эпизодах декомпенсации заболевания, и потреблении белка в большом количестве.

МАУ может сопровождаться повышением артериального давления. Тяжелые поражения почек связаны с повышением АД более 130/80–140/85 мм рт. ст. В первые годы возникновения гипертензия может быть транзиторной.

Ранним показателем нарушения внутривидовой гемодинамики является повышение скорости клубочковой фильтрации более 140 мл/мин/1,73 м² поверхности тела, которая определяется при помощи пробы Реберга–Тареева (клиренс эндогенного креатинина за сутки).

МАУ является чётким предиктором развития протеинурической стадии диабетической нефропатии, ассоциирована с повышенным риском смертности больных СД. Стадии протеинурии ежегодно достигают 6–8 % больных с МАУ. Появление даже небольшой протеинурии, которая подчас не привлекает внимание врачей, уже свидетельствует о наличии необратимых изменений почечной ткани, которые постепенно приведут к гломерулосклерозу.

Клиническая, или явная, нефропатия сопровождается постоянной протеинурией (более 300 мг/сут) и повышением артериального давления. На стадии протеинурии крайне важно не только хорошо компенсировать СД, но и контролировать АД, поскольку на стадии протеинурии артериальная гипертензия становится более значимым фактором прогрессирования диабетической нефропатии, чем гипергликемия. Назначение адекватной гипотензивной терапии особенно важно, так как способно затормозить

прогрессирование диабетической нефропатии и замедлить развитие ХПН.

Выраженная нефропатия сопровождается снижением клубочковой фильтрации, повышенным артериальным давлением, признаками уремии и нефротического синдрома (протеинурия более 3,5 г/сут, отечность, гиперхолестеринемия). На стадии выраженной нефропатии протеинурия становится всё более массивной, артериальная гипертензия всё труднее поддаётся коррекции, прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации. Диабетическая нефропатия может прогрессировать до конечной стадии ХПН, которая может развиться через 5–7 лет от появления протеинурии у 50–60 % пациентов и требует проведения гемодиализа.

Классификация ДН в России разделяет заболевание на три клинические стадии:

- стадию МАУ;
- протеинурии с сохранённой фильтрационной функцией почек;
- ХПН.

У больных СД 2 типа ДН имеет некоторые клинические и морфологические особенности. Так, изменения, происходящие в почках у больных СД 2 типа, отчасти обусловлены возрастными изменениями (уменьшение массы нефронов у пожилых людей и пр.). Наряду с микроангиопатией (поражением артериол и капилляров клубочков), в патогенезе ДН при СД 2 типа принимает участие поражение крупных артерий (макроангиопатия), что может приводить к ишемической атрофии клубочков и почечных канальцев.

Немалую роль в патогенезе нефропатии при СД 2 типа играет артериальная гипертензия, которая у 50–80 % больных начинается за несколько лет до дебюта заболевания. В 20 % случаев причиной развития ХПН у больных СД 2 типа являются другие заболевания почек, такие как хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит и др.

При наличии целого комплекса факторов риска диабетической нефропатии – декомпенсации СД, артериальной гипертензии, гиперлипидемии – наблюдается раннее развитие и крайне быстрое прогрессирование диабетической нефропатии.

Особенностью клинического развития СД 2 типа является длительное бессимптомное течение заболевания, что создаёт иллюзию мнимого благополучия и отдалает время обращения пациентов в медицинские учреждения. Отсутствие характерных симптомов диабета, хорошее самочувствие создаёт впечатление легкого заболевания, однако уже на самых ранних стадиях СД 2 типа гипергликемия способствует прогрессирующему снижению секреции инсулина, поражению мелких и крупных сосудов, нарушению микроциркуляции, быстрому развитию атеросклероза, поражению нервной системы.

Длительное время пациенты не подозревают о своём заболевании, пока на первый план не выйдут тяжелые осложнения СД (нарушения зрения, инфаркт миокарда, инсульт, трофические язвы, гангрена, нарушение функции почек).

Преобладание неспецифических жалоб (слабость, утомляемость, головокружения, нарушения памяти и т. п.), обилие сочетанной органной патологии, частое отсутствие гипергликемии натощак, преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии у 50–70 % больных, повышение почечного порога для глюкозы с возрастом до 12–13 ммоль/л, длительное отсутствие глюкозурии даже при плохой компенсации СД приводит к тому, что диагноз СД 2 типа, по данным международных исследований, опаздывает в среднем на 7,5 лет от начала заболевания.

Именно вследствие длительного бессимптомного течения СД 2 типа примерно 50 % больных не знают о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения и имеют высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений. Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что более 50 % больных в момент регистрации диагноза уже имеют различные осложнения:

- поражение крупных сосудов (макроангиопатии):
 - артериальную гипертонию – 39 %;
 - ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт, поражение сосудов ног – 25–30 %;
 - инфаркт – 8 %;
 - диабетическую стопу, гангрену;
- поражение мелких сосудов (микроангиопатии):
 - ретинопатию, снижение зрения – 55 %;
 - нефропатию, снижение функции почек (МАУ) – 30 %;
- протеинурию – 5–10 %;
- поражение нервов:
 - нейропатию – 15 %.

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД долгое время не компенсирован и сахар крови длительное время остаётся повышенным. Однажды возникнув, диабетические осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают её продолжительность.

С сосудистыми осложнениями связаны 60–70 % всех случаев смерти от СД – с инфарктом, инсультом, диабетической гангреной, ХПН.

Длительное латентное течение и вследствие этого позднее выявление СД 2 типа практически исключает возможность выявления ДН у данного контингента больных на её доклинической стадии. Обычно ДН при СД 2 типа диагностируется уже на более поздних стадиях МАУ или протеинурии, которые часто имеются уже при первом обращении к врачу. Без лечения у 20–40 % пациентов с МАУ при СД 2 типа развивается протеинурическая стадия ДН.

Многоцентровые проспективные клинические исследования (UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study и др.) убедительно показали значимость гипергликемии в развитии всех видов осложнений при СД 2 типа. Так, хроническая гипергликемия и повышение гликированного гемоглобина HbA_{1c} более 7 % (при норме 4–6 %) повышает риск фатального инфаркта миокарда в 4–5 раз (UKPDS, 1995). Гипергликемия через два часа после еды более 10 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в два и более раз независимо от уровня гликемии натощак (DECODE, 2000).

Однако если диабет хорошо компенсирован и сахар крови максимально приближается к нормальным показателям, то возникновение и развитие диабетических осложнений не только приостанавливается, но в ряде случаев может даже подвергаться обратному развитию.

По данным широкомасштабного долгосрочного исследования СД 2 типа (UKPDS), проведенного в Великобритании в 23 клинических центрах в течение 20 лет, доказано, что снижение HbA_{1c} на 0,9 % приводит к уменьшению:

- микрососудистых осложнений – на 35 %;
- смерти по причине диабета – на 25 %;
- фатального инфаркта миокарда – на 18 %;
- любых причин смерти – на 7 %.

В исследовании UKPDS было установлено, что снижение уровня глюкозы по возможности ближе к нормальным показателям уменьшает риск развития диабетических осложнений и помогает предотвратить их прогрессирование.

При хорошей компенсации СД наблюдалось снижение частоты:

- всех заболеваний, связанных с диабетом, – на 12 %;
- микроангиопатий – на 25 %;
- инфаркта миокарда – на 16 %;
- удаления катаракты – на 24 %;
- ретинопатии – на 21 %;
- нефропатии – на 33 %.

В связи с вышеизложенным ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации этого грозного заболевания. Лечение СД 2 типа, учитывая сложный механизм его развития и разнородность данной группы больных, является трудной задачей. В настоящее время вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять и жить полноценной жизнью многие годы, сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие.

Главные цели лечения СД 2 типа:

1. Достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии.

2. Предупреждение острых осложнений: развития коматозных состояний и декомпенсации диабета.

3. Предупреждение развития поздних сосудистых осложнений.

Для достижения поставленных целей необходимо:

- обучение больных;
- изменение образа жизни (диета, физические упражнения, по возможности – устранение стресса);
- медикаментозное лечение:
 - пероральные сахароснижающие препараты (ССП);
 - инсулинотерапия;
 - комбинированное лечение (инсулин + ССП).

Согласно рекомендациям Европейской группы по формированию политики в области СД 2 типа (European Diabetes Polisi Group, 1998–1999), Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» рекомендует следующие терапевтические цели при СД 2 типа для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений (табл. 2).

Успех лечения зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля. Изменение образа жизни, соблюдение диеты и расширение физических нагрузок является неотъемлемой частью лечения.

Поскольку 80–90 % больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, а многие ещё и пожилой возраст, повышенное артериальное давление, сопутствующие сердечно-сосудистые и другие заболевания, организации питания должно быть уделено особое внимание. Целью диеты является устранение постпрандиальной гипергликемии, гипергликемии натощак и снижение избыточной массы тела, так как ожирение усиливает гиперинсулинемию и инсулинорезистентность и способствует прогрессированию диабетических осложнений.

Для уменьшения риска развития поздних осложнений больные СД 2 типа нуждаются также в постоянном контроле и при необходимости – в своевременной коррекции сопутствующей дислипидемии и нормализации артериальной гипертензии.

При развитии ДН на стадии протеинурии в диете ограничивается потребление белка с 1 г/кг/сут до 0,7 г/кг/сут, кратковременно – до 0,5 г/кг/сут.

Важным фактором лечения СД 2 типа являются физические упражнения, которые не только положительно влияют на показатели гликемии, способствуя утилизации глюкозы мышцами, но и улучша-

Таблица 2. Терапевтические цели при СД 2 типа для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений

Показатель	Степень риска		
	низкий риск ангиопатии	риск макроангиопатии	риск микроангиопатии
Показатели углеводного обмена			
Hb A _{1c} , %	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л:			
• в плазме венозной крови	< 6,0	> 6,0	> 7,0
• в капиллярной крови (самоконтроль)	< 5,5	> 5,5	> 6,0
Постпрандиальная гликемия (через два часа после еды), ммоль/л:			
• в плазме венозной крови	< 7,5	> 7,5	> 9,0
• в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
Показатели липидного обмена			
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2
Холестерин ЛПВП	< 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Показатели контроля артериального давления			
АД, мм рт. ст.	< 130/80	< 130–140/80–85	> 140/85
Индекс массы тела (кг/рост в м ²)	Муж. < 25	< 27	> 27
	Жен. < 24	< 26	> 26

ют жировой обмен, благотворно влияют на сердечно-сосудистую систему, вызывают положительные эмоции и помогают противостоять стрессовым ситуациям, приводят к снижению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Физические нагрузки должны быть индивидуализированы с учетом возраста больного, осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Пациентам с СД 2 типа достаточно 30–45 минут ежедневной ходьбы 2–3 раза в день. Поощряется систематическая физическая нагрузка, которая соответствует возможностям пациента, его желаниям и стилю жизни. При ДН физические нагрузки ограничены, особенно при МАУ, протеинурии, обострении сопутствующего пиело- или гломерулонефрита.

Диета и физические нагрузки – это два краеугольных камня, лежащих в основе лечения СД. Но, к сожалению, многие больные, особенно пожилого возраста, не в состоянии существенно расширить режим физических нагрузок из-за наличия заболеваний суставов, ишемической болезни сердца, тяжелой артериальной гипертензии, легочно-сердечной недостаточности, наличия диабетической ретинопатии или нефропатии.

На ранних стадиях нарушения углеводного обмена, при наличии лишь нарушения толерантности к углеводам (НТГ/НГН), изменение образа жизни может быть достаточно эффективным и уменьшить риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ на 58 % (DPP, Diabetes Prevention Program). Однако на более поздних стадиях СД 2 типа, когда он чаще всего и выявляется, достичь приемлемых показателей HbA_{1c} (менее 7 %) удалось лишь 6 % пациентов. Если с помощью правильного питания и физических упражнений не удастся достичь хороших или удовлетворительных показателей компенсации углеводного обмена, больным с СД 2 типа необходимо назначить медикаментозное лечение.

Как показывает практика, подавляющему большинству пациентов требуется активная сахаросни-

жающая терапия, поскольку для профилактики прогрессирования диабетических осложнений, необходима быстрая компенсация СД.

Глибенкламид высокоэффективен для достижения компенсации при вновь выявленном СД 2 типа, для профилактики развития диабетической нефропатии, а также на стадии МАУ. У больных с ДН на стадии протеинурии и начальной стадией ХПН (креатинин сыворотки менее 250 мкмоль/л) по рекомендации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» допустимы к применению следующие препараты сульфонилмочевины: гликвидон, гликлазид, репаглинид, акарбоза. Среди них предпочтение отдается гликвидону, который на 95 % выводится через ЖКТ, однако наилучшими препаратами для лечения выраженной стадии ДН и ХПН являются, несомненно, препараты инсулина.

Специалистам следует обратить особое внимание на необходимость наиболее тщательного обследования больных СД 2 типа с целью раннего выявления сосудистых осложнений, особенно диабетической нефропатии, поскольку только на ранних стадиях назначение адекватной патогенетической терапии, включающей высокоэффективные сахароснижающие, гипотензивные и гиполипидемические препараты, позволит предупредить быстрое прогрессирование ДН.

Рекомендуемая литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: «Универсум Паблишинг», 2000. 240 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: «Универсум Паблишинг», 2003. 456 с.
3. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 2–4.
4. Клиническая эндокринология: руководство (3-е изд.) / под ред. Н.Т. Старковой. СПб: Питер, 2002. 576 с.
5. Microalbuminuria Collaborative Study Group // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 4. P. 495–501.
6. Witra O.R., Pasternack A.I., Oksa H.H. et al. // J. Diabetes. Complications. 1995. Vol. 9. № 3. P. 177–85.