

Значение гликемического контроля в профилактике диабетической нефропатии при сахарном диабете типа 2

Л.В. Недосугова
Кафедра эндокринологии ФППОВ ПМГМУ
им. И.М. Сеченова

В статье обсуждается современный подход к диагностике, лечению и профилактике диабетической нефропатии (ДН), развивающейся на фоне сахарного диабета типа 2. Подчеркивается, что гликемический контроль является ключевым фактором профилактики развития ДН и утяжеления уже имеющихся симптомов. В качестве средства гликемического контроля, особенно в случае тяжелой ДН, может быть использован гликвидон (Глюренорм®) – препарат сульфонилмочевины 2 генерации. К достоинствам препарата можно отнести быстрый период полувыведения, метаболизм в печени и выведение через гепатобилиарную систему.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет типа 2, гликемический контроль, гликвидон, Глюренорм®.

The value of glycemic control for the prevention of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus

L.V.Nedosugova
Endocrinology Department, PPED Faculty of
I.M.Sechenov FMSMU

The paper discusses current approaches to diagnostics, treatment and prevention of diabetic nephropathy (DN) due to type 2 diabetes mellitus. It underlines that glycemic control is considered to be the key factor of DN prevention, as well as stopping of already acquired DN symptoms to become worse. For the proper glycemic control, especially in severe DN, gliquidonium (Glurenorm®) might be prescribed. This drug belongs to the 2nd generation of sulfonylureas presenting such benefits as fast elimination half-life, hepatic metabolism, and elimination via hepatobiliary system.

Keywords: diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus, glycemic control, gliquidonium, Glurenorm.

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН). Диабетическая нефропатия – наиболее частая причина развития хронической почечной недостаточности при хронической болезни почек (ХБП), требующей гемодиализа, – составляет более 50% всех новых случаев развития ХПН [1]. В современном мире отмечается прогрессивный рост распространения ХПН среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, что может быть связано как с большим распространением этого типа диабета, так и с тем фактом, что благодаря более интенсивному лечению артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), больные СД 2 типа дольше живут и «доживают» до развития ДН и ХПН [2]. Хорошо известно, что пациенты, страдающие СД 2 типа, имеют 4–5-кратный риск сердечно-сосудистой летальности по сравнению с общей популяцией даже до развития ХБП, однако выживаемость этих пациентов катастрофически падает при прогрессировании ДН до терминальной стадии. Пятилетняя выживаемость пациентов СД 2 типа с ХПН составляет не более 6% в Германии и сопоставима с выживаемостью пациентов с метастазирующей карциномой желудочно-кишечного тракта [1]. Эти данные объясняют необходимость раннего выявления пациентов, имеющих высокий риск развития нефропатии, и проведения интенсивных мер, направленных на профилактику прогрессирования ХПН.

Данные эпидемиологических исследований доказывают, что риск развития ДН возрастает у лиц с неадекватным гликемическим контролем [3]. У 20–40% пациентов с СД 2 типа развивается диабетическая нефропатия. Риск развития нефропатии определенно детерминирован генетическими факторами. По данным изучения развития ДН на двух последовательных поколениях потомства индейцев племени Пима (природная модель генетически обусловленного СД 2 типа), риск протеинурии возрастал с 14%, если ни у кого из родителей не было протеинурии, до 23%, если у одного из родителей была протеинурия и до 46% если оба родителя, страдавшие СД 2 типа, имели протеинурию [4]. Генетические факторы могут непосредственно влиять на развитие ДН и/или могут группироваться с генами, влияющими на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с тем, как указывалось выше, заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти больных с СД 2 типа. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклероз коронарных, церебральных и периферических сосудов. Ишемическая нефропатия, развивающаяся вследствие атеросклеротического поражения почечных артерий, в настоящее время признается одной из частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2 типа. Высокая распространенность ишемической нефропатии при СД 2

Сведения об авторе:

Недосугова Людмила Викторовна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Актуально

Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

... в согласии с природой

- Эффективный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1]
- с минимальным риском развития гипогликемии
- Надежный и безопасный контроль гликемии [1]
- в том числе у пожилых пациентов и пациентов с хронической болезнью почек
- Легкий подбор дозировки в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента [1]
- Длительный и успешный опыт применения препарата в России [2-5]
- более 20 лет

Глюренорм® – современный препарат для эффективного контроля гликемии
Уникальные свойства Глюренорма определяют
его неоспоримые преимущества

1. Инструкция по применению препарата Глюренорм® Регистрационный номер: П №014529/01. 2. Каширина Е.П., Брызгалина С.М., Балаболкин М.И. и соавт. Влияние глюренорма и глибенкламида на течение диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Клиническая эндокринология. 1999; 3: 36-39. 3. Шестакова М.В. Глюренорм: опыт применения в амбулаторной практике у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии. Российский Медицинский журнал. 2003; № 6: 331. 4. Дедов И.И., Демидова И.Ю., Пискалов С.В. и соавт. Применение глюренорма у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с заболеваниями печени. Проблемы эндокринологии. 1993; 39 (3): 6-8. 5. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В. Применение глюренорма в лечении больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Проблемы эндокринологии. 1993; 39 (4): 16-18.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глюренорм® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГЛЮРЕНОРМ.

Регистрационный номер: П №014529/01. **МНН:** Гликвидон. **Лекарственная форма и состав:** таблетки, активное вещество: гликвидон - 30 мг; **Фармакологические свойства:** ГЛЮРЕНОРМ – гипогликемическое средство для перорального применения относится к производным сульфонилмочевины II поколения, обладает панкреатическим и внепанкреатическим эффектами. Стимулирует секрецию инсулина, потенцируя глюкозо-опосредованный путь образования инсулина. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 у пациентов среднего и пожилого возраста (при неэффективности диетотерапии). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический ацидоз и кетоацидоз, прекома, кома; состояние после резекции поджелудочной железы; острая перемежающаяся порфирия; тяжелая печеночная недостаточность; некоторые острые состояния (например, инфекционные заболевания или большие хирургические операции); беременность, период грудного вскармливания; редкие наследственные заболевания, такие как галактоземия, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе). **С осторожностью применять при** лихорадочном синдроме; заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции); алкоголизме. **Применение в период беременности и грудного вскармливания:** применение ГЛЮРЕНОРМА в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. В случае возникновения беременности или при планировании беременности в период применения ГЛЮРЕНОРМА препарат следует отменить и перейти на инсулинотерапию. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Начальная доза ГЛЮРЕНОРМА обычно составляет 1/2 таблетки (15 мг) во время завтрака. Препарат необходимо принимать в начале приема пищи. Если прием 1/2 таблетки (15 мг) не приводит к улучшению, после консультации с врачом дозу следует постепенно увеличить. Максимальная суточная доза – 4 таблетки (120 мг). **Побочное действие:** Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз. Со стороны обмена веществ: гипогликемия. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, чувство усталости. Со стороны органа зрения: нарушения аккомодации. Со стороны сердца и сосудов: стенокардия, экстрасистолия, сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипотензия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор, диарея, чувство дискомфорта в животе, сухость в полости рта, снижение аппетита. Со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаз. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, реакция фотосенсибилизации. **Прочие:** боль в грудной клетке. **Форма выпуска:** Таблетки 30 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/АИ. По 3, 6 или 12 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** В сухом месте, при температуре не выше 25°C. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска:** По рецепту.

За дополнительной информацией просьба обращаться: ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, Тел/Факс: 8 495 544 50 44.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
тел.: 8-495-544-50-44
E-mail: info.ru@boehringer-ingenlheim.com
www.boehringer-ingenlheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

типа может рассматриваться как результат вовлеченности почечных артерий в ускоренный генерализованный атеросклероз, в основе которого лежат метаболические, реологические и гемодинамические нарушения, во многом спровоцированные гипергликемией [5].

Ключевая роль гипергликемии в генезе прогрессирования микро- и макроангиопатий при сахарном диабете общепризнанна. Доказательством тому служат многочисленные рандомизированные исследования, продемонстрировавшие эффективность интенсивного гликемического контроля для профилактики диабетических сосудистых осложнений [6–8]. Большинство исследователей склоняются к иницирующей роли гипергликемии в развитии начальных структурных изменений в почечных клубочках, которые в первую очередь касаются развития внутриклубочковой гипертензии, возникающей в результате релаксации афферентной (приносящей) и сужения эфферентной (выносящей) артериол. Развивающийся вследствие гипергликемии окислительный стресс, характеризующийся избыточной продукцией свободных радикалов кислорода (или активных форм кислорода – АФК) и снижением активности антиоксидантной системы, способствует самоокислению глюкозы. Конечным продуктом самоокисления глюкозы является диацилглицерол (ДАГ) – мощный стимулятор активности протеинкиназы С. Активация протеинкиназы С (ПКС) вызывает стимуляцию секреции вазоактивных простагландинов, которые способствуют внутриклубочковой гиперfiltrации, усугубляя гемодинамические нарушения в клубочке. Снижение эндотелиальной барьерной функции – раннее проявление диабетической ангиопатии. В условиях нормогликемии эндотелий выполняет важную функцию предупреждения проникновения макромолекул, таких как альбумин, через эндотелиальный барьер. Активация ПКС в условиях гипергликемии обуславливает сокращение цитоскелетных протеинов, что приводит к изменению формы и организации эндотелиальных клеток и просачиванию макромолекул, что проявляется, в частности, макулярным отеком на глазном дне и протеинурией [9].

Протеинкиназа С (ПКС) играет также важную роль в активации экспрессии гена сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), известного также как фактор сосудистой проницаемости. СЭФР – гомодимерный гликопротеин, секретируемый гладкомышечными клетками сосудистой стенки (ГМКСС), который оказывает потенциальный эффект на сосудистую проницаемость и ангиогенез. Экспрессия гена СЭФР в гладкомышечных клетках сосудистой стенки (ГМКСС) повышается в присутствии высоких концентраций глюкозы через ПКС-зависимые механизмы, включая активацию ядерного транскрипционного фактора κB (NF- κB), протеинкиназы, активируемой митогенами p38 и стресс-активированных протеинкиназ [10]. Уровень СЭФР в сыворотке крови значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом, осложненным диабетической ретинопатией и нефропатией по сравнению со здоровыми добровольцами и с больными сахарным диабетом без ретинопатии и альбуминурии [11]. ПКС играет основную роль в сокращении гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМКСС), а также в росте и дифференцировке ГМКСС и кардиомиоцитов [12, 13]. Апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, индуцированный свободными радикалами кислорода, также является зависимым от активности ПКС процессом [14].

Как было сказано выше, активация протеинкиназы С освобождает ядерный транскрипционный фактор κB (NF- κB), который регулирует экспрессию большого числа генов, включая факторы роста и провоспалительные цитокины. Поэтому у пациентов с ДН повышен уровень трансформирующего фактора роста β_1 , провоспалительные цитокины, особенно интерлейкины 1, 6 и 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухолей α . Трансформирующий фактор роста β_1 способствует клеточной гипертрофии и повышению синтеза коллагена. ИЛ-1 изменяет внутриклубочковую гемодинамику, повышает экспрессию адгезивных молекул, сосудистую эндотелиальную проницаемость и продукцию гиалуроновой кислоты [15]. ИЛ-6 приводит к утолщению клубочковой базальной мембраны, повышению эндотелиальной сосудистой проницаемости и пролиферации мезангиальных клеток. ИЛ-8 ассоциирован с клеточным апоптозом и продукцией фактора некроза опухолей α (TNF- α). В свою очередь, TNF- α выступает в качестве прямого повреждающего почечного фактора, влияющего как на почечную гемодинамику, так и на эндотелиальную проницаемость, и апоптоз. Также показано, что TNF- α может играть важную роль в развитии ранней гипертрофии и гиперфункции почек при развитии диабетической нефропатии [16, 17].

Гипергликемия вызывает также и неферментное гликирование белков с образованием в итоге конечных продуктов необратимого гликирования (КПНГ), что приводит в почках к нарушению конфигурации структурных белков базальной мембраны клубочков, торможению метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается увеличением объема мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов клубочка [5]. Конечные продукты необратимого гликирования (КПНГ) и избыточная продукция свободных радикалов кислорода в условиях гипергликемии способствуют также гликированию и повышению окисляемости ЛПНП, в результате чего последние вызывают инфильтрацию мезангиума моноцитами и макрофагами, продуцирующими цитокины и ростовые факторы. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами, образуя липидные включения в мезангиуме клубочка, что способствует снижению отрицательного заряда базальной мембраны и повышению ее проницаемости для белка.

Развитие ДН протекает в несколько стадий, и от манифестации СД до клинических проявлений ХПН проходит в среднем от 15 до 25 лет. Наиболее детально стадии развития ДН представлены в классификации Mogensen С.Е. (табл. 1) [18].

Функциональные изменения отмечаются в нефроне на уровне почечного клубочка еще до развития клинических проявлений уже в дебюте СД 2 типа и проявляются гиперfiltrацией, гиперперфузией и гипертрофией клубочков, ведущей к почечной гипертрофии. Обусловлены эти функциональные изменения гемодинамическими нарушениями в клубочке, проявляющимися в развитии внутриклубочковой гипертензии. Как указывалось выше, пусковым моментом для развития внутриклубочковой гипертензии служит гипергликемия и вызываемый ею окислительный стресс.

Последующие начальные структурные изменения, проявляющиеся в утолщении базальной мембраны клубочка, расширении мезангиума на фоне повышенного внутриклубочкового давления и увеличения скорости клубочковой filtration (СКФ), также не имеют клинических проявлений и разви-

Таблица 1. Стадии развития диабетической нефропатии [18]

Стадии ДН	Клинико-лабораторные характеристики	Сроки развития (от начала заболевания)
Гиперфункция почек	Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (<30 мг/с)	Дебют заболевания
Начальные структурные изменения почек	Утолщение базальной мембраны клубочков, расширение мезангиума, гиперфильтрация, нормоальбуминурия	2–5 лет
Начинающаяся ДН	Микроальбуминурия (30–300 мг/с), СКФ нормальная или умеренно повышена	5–15 лет
Выраженная ДН	Протеинурия, СКФ нормальная или умеренно снижена, артериальная гипертензия	10–25 лет
Уремия	Снижение СКФ <10 мл/мин, артериальная гипертензия, симптомы интоксикации	более 20 лет

ваются постепенно в течение 2–5 лет от дебюта СД. Роль гипергликемии и вызываемого ею окислительного стресса на этом этапе также остается ключевой, поскольку повышение активности протеинкиназы С приводит к экспрессии трансформирующего фактора роста β_1 и ИЛ-6, которые и обуславливают развитие этих морфологических изменений.

Начальные клинические проявления ДН характеризуются появлением постоянной микроальбуминурии (от 30 до 300 мг/с) на фоне нормальной или слегка повышенной СКФ. Микроальбуминурия (МАУ) является результатом развивающейся эндотелиальной дисфункции, патогенез которой при СД связан с активацией сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и интерлейкина 1 (ИЛ-1), повышающих сосудистую проницаемость, что способствует проникновению белков и липидов плазмы через базальную мембрану клубочка. Как указывалось выше, основная роль в повышении экспрессии этих факторов принадлежит протеинкиназе С, активируемой диацилглицеролом в условиях гипергликемии.

Вместе с тем, появление микроальбуминурии еще не является предиктором развития протеинурии, как следующей стадии ДН. В исследовании O.R. Wirta [19] было показано, что через 6 лет наблюдения за больными с СД 2 типа, имевших микроальбуминурию, у 35% отмечалось снижение альбуминурии до нормы, у 46% экскреция альбумина с мочой оставалась на прежнем уровне и только у 19% больных развилась протеинурия. На основании функциональных и морфологических исследований ткани почек при СД 2 типа на стадии микроальбуминурии сделано заключение, что микроальбуминурия отражает не столько структурные изменения клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла [20].

У 30–40% больных сахарным диабетом типа 2 микроальбуминурия (МАУ) выявляется уже при установлении диагноза. Микроальбуминурия является не только предиктором почечной патологии (как в случае СД 1 типа), но и важным маркером развивающегося атеросклероза и преждевременной смерти [21]. Повышенная сердечно-сосудистая летальность может быть следствием дисфункции эндотелия, признаком которой является МАУ. 55–60% больных с СД 2 типа с МАУ погибают от инфарктов и инсультов, и лишь 3–5% – от уремии. Развитие МАУ у пациентов с СД 2 типа тесно связано с нарушениями в системе гемостаза, коагуляции, а также метаболизма глюкозы и липидов.

Не следует забывать, что у 90% пациентов с сахарным диабетом 2 типа артериальная гипертония (АГ) присутствует еще до манифестации заболевания и часто предшествует патологии почек. Вместе с тем, АГ является одним из важнейших факторов, способствующих развитию и прогрессированию ДН. Связано это с тем, что расширение афферентных артериол клубочков обеспечивает беспрепятственную передачу высокого системного артериального давления на

сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокий градиент внутриклубочкового давления. Следствием этого является повышение активности ренин-ангиотензиновой системы и концентрации мощнейшего вазоконстрикторного фактора – ангиотензина II (АТII), что усугубляет внутриклубочковую гипертензию. Очевидно, именно на этом этапе и происходит взаимодействие метаболических и гемодинамических нарушений. Предполагается, что длительное повышение артериального давления в сосудах клубочка может способствовать гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, что приводит к увеличению мезангиального матрикса и начальным склеротическим процессам [22]. С другой стороны, повышение уровня трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) также способствует клеточной гипертрофии и повышению синтеза коллагена. Результатом является нарушение архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка, вызывающее проникновение через нее белков, липидов и других компонентов плазмы, которые, откладываясь в мезангиуме, также способствуют процессам склерозирования. Клиническим проявлением прогрессирующей нефропатии является появление постоянной протеинурии, свидетельствующей о том, что 50–75% клубочков склерозировано, и процесс в почках принял необратимый характер. С этого момента скорость клубочковой фильтрации неуклонно снижается (10 мл/мин/год).

Наращение процесса склерозирования в клубочках ведет к прогрессирующему снижению фильтрационной функции почек, что в конечном итоге приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. Индуцированная гипергликемией активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение уровня АТII приводят к уменьшению количества и функции подоцитов и снижению экспрессии вырабатываемого ими специфического белка фильтрационного барьера – нефрина [23]. Усиливающаяся в результате этих повреждений фильтрация белка, в свою очередь, может приводить к избыточной секреции эпителием проксимальных канальцев специфического почечного фактора фиброза – протеина 1 хемоаттрактанта моноцитов [24]. Протеин 1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) вызывает усугубление процессов воспаления и фиброза в почечных канальцах и интерстиции. Таким образом, прогрессирование ХПН при ДН можно рассматривать как результат поражения всего нефрона, ключевым инициирующим фактором которого является гипергликемия и сопряженные с ней внутриклубочковые гемодинамические нарушения.

Современные принципы диагностики и классификации ДН основываются на определении стадии хронической болезни почек (ХБП), классифицируемой по скорости клубочковой фильтрации и наличию либо отсутствию признаков поражения почек (табл. 2) [25].

Диагноз ДН при выявлении у больного СД микроальбуминурии или протеинурии ставится в соответствии с классификацией ХБП в зависимости от СКФ:

Таблица 2. Стадии хронической болезни почек у больных сахарным диабетом

СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Больные сахарным диабетом	
	с признаками поражения почек (по анализам мочи и/или визуализирующих методов исследования)	без признаков поражения почек
≥90	1	норма
89–60	2	норма
59–30	3	3
29–15	4	4
<15 или диализ	5	5

Таблица 3. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} (%)

Риск осложнений	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелых гипогликемий	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелых гипогликемий	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Примечание. ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

- ДН, стадия микроальбуминурии, ХБП 1, 2, 3 или 4;
- ДН, стадия протеинурии, ХБП 1, 2, 3 или 4;
- ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией).

При выявлении у больного СД снижения СКФ <60 мл/мин и отсутствии других признаков поражения почек (микроальбуминурии, протеинурии) ставится диагноз:

- ХБП 3;
- ХПН 4;
- ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией).

Следует отметить, что у больных СД 2 типа течение ДН на стадии протеинурии отличается большей стабильностью по сравнению с пациентами СД 1 типа. Фильтрационная функция почек долгое время не снижается, несмотря на наличие протеинурии. В исследовании L.L.Humphrey др. [26] было показано, что только у 4% больных СД 2 типа хроническая почечная недостаточность развивается через 5 лет от начала протеинурии, у 10% больных – через 10 лет и у 17% – через 15 лет от начала протеинурии. Однако этот факт не означает, что пациенты с СД 2 типа меньше нуждаются в гемодиализе в сравнении с больными СД 1 типа, напротив, в силу того, что распространенность СД 2 типа практически в 10 раз выше, количество больных, нуждающихся в гемодиализе, прогрессивно увеличивается в последние годы.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что гипергликемия является не только пусковым фактором для развития начальных диабетических повреждений в почечных клубочках, но и способствует их прогрессированию и, в конечном итоге, играет важную роль в определении исхода болезни. Положительное влияние компенсации углеводного обмена на прогрессирование ДН доказано многочисленными клиническими исследованиями, продемонстрировавшими, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до уровня ниже 7% сопровождается достоверным и значимым снижением риска развития протеинурии, а также способствует снижению протеинурии на стадии микроальбуминурии [6–8]. Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития ДН у больных СД 2 типа. Компенсация углеводного обмена имеет значение даже на далеко зашедших стадиях ДН. Было установлено, что больные СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем в течение 6 мес, предшествующих началу диализа, имели худший прогноз, чем пациенты с адекватным контролем уровня глюкозы в крови.

Современная стратегия лечения СД 2 типа предполагает индивидуальный подбор гипогликемических средств в зависимости от возраста пациента, наличия или отсутствия у него сосудистых осложнений и риска развития гипогликемических состояний с целью профилактики прогрессирования микро- и макроангиопатий (табл. 3) [25].

Какие же гипогликемические средства могут применяться у больных СД 2 типа с патологией почек? На начальных (доклинических) стадиях ДН могут применяться любые гипогликемические средства, включая метформин как препарат первого выбора, препараты сульфонилмочины (ПСМ), новые группы препаратов ряда глинидов, тиазолидиндионов, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Однако по мере прогрессирования ДН и развития ХПН арсенал гипогликемических средств катастрофически падает. Совершенно очевидно, что пациентам с ДН необходим жесткий контроль гликемии в целях профилактики прогрессирования почечной патологии и развития ХПН. В этой ситуации необходим эффективный и безопасный препарат, применение которого не влияло бы ни на нарастание риска гипогликемических состояний, ни на прогрессирование ДН.

Этим условиям полностью отвечает препарат сульфонилмочевин 2 поколения – Глюренорм® (МНН – гликвидон, фирмы Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия). Во-первых, это быстроедействующий препарат с периодом полувыведения 1,2 ч, что практически не сопровождается риском развития гипогликемических состояний у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Во-вторых, препарат метаболизируется в печени и 95% его неактивных метаболитов выводятся через гепатобилиарную систему, не оказывая, таким образом, негативного влияния на почки. Именно поэтому Глюренорм® является единственным препаратом сульфонилмочевин, который может применяться даже при наличии у пациента начальных проявлений ХПН. По данным E. Vonora и соавт. [27], Глюренорм® оказывает гипогликемический эффект не только вследствие стимуляции секреции инсулина в ответ на повышение гликемии, но и за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину на рецепторном и пострецепторном уровнях. В ряде исследований продемонстрировано, что наряду с низким риском развития гипогликемических состояний, препарат, тем не менее, по своей эффективности не уступает большинству ПСМ, не вызывая при этом значимой прибавки массы тела [28].

В исследовании K.Strojek и др. [29] показано, что Глюренорм® не уступал гликлазиду по своим антиагрегационным эффектам.

С развитием ХПН показан перевод пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапию, однако при этом возникают известные трудности в контроле углеводного обмена, связанные с изменениями потребности в инсулине. С одной стороны, при нефросклерозе снижается потребность в экзогенном введении инсулина в связи с нарушением его метаболизма. С другой стороны, при ХПН возрастает резистентность к инсулину. В результате многократно возрастает риск развития гипогликемических состояний на фоне неадекватной гипогликемической терапии. В этих условиях комбинация малых доз инсулина промежуточного действия с препаратом Глюренорм® считается наиболее оптимальной для поддержания должного контроля за уровнем глюкозы в крови [32] без риска развития гипогликемических состояний.

Таким образом, применение препарата Глюренорм® при сахарном диабете 2 типа, осложненном ДН, позволяет не только достигать оптимального контроля за уровнем глюкозы в крови без сопутствующего риска гипогликемических состояний, но и способствует профилактике прогрессирования такого грозного осложнения сахарного диабета, как ДН. Более чем 20-летний опыт клинического применения препарата Глюренорм® убедительно доказывает эффективность и безопасность его использования в широком диапазоне терапевтических доз (от 15 до 120 мг/сут) как в монотерапии, так и в комбинации с фоновой инсулинотерапией у пациентов с различными стадиями развития ДН, вплоть до ХПН.

Литература

1. Ritz E., Rychlik I., Locatelli F., Halimi S. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 795–808.
2. Ritz E., Stefanski A. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27: 167–94.
3. Fioretto P., Bruseghin M., Berto I., Gallina P., Manzato E., Mussap M. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S86–S89.
4. Pettitt D.J. et al. *Diabetologia.* 1990; 33: 438–443.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Диабетическая нефропатия.* М.: Универсум Паблишинг, 2000.
6. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E. Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. (UKPDS 35). *BMJ.* 2000; 321: 405–412.
7. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. *Diabetes Care.* 2000; 23: Suppl 2: B21–B29.
8. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P., Tarnow L., Rossing P., Parving H.H. *Kidney Int.* 2004; 66: 1596–1605.
9. Williams B. *J Hyperten.* 1995; 13: 477–486.
10. Newton A.C. *J Biol Chem.* 1995; 270: 28495–28498.
11. Hovind P., Tarnow L., Oestergaard P.B., Parving H.H. *Kidney Int.* 2000; 57: Suppl 75: S56–S61.
12. Andrea J.E., Walsh M.P. *Hypertension.* 1992; 20: 585–595.
13. Williams B., Gallacher B., Patel H., Orme C. *Diabetes.* 1997; 46: 1497–1503.
14. Li P.-F., Maasch C., Haller H., Dietz R., von Harsdorf R. *Circulation.* 1999; 100: 967–973.
15. Jones S. et al. *Kidney Int.* 2001; 59: 1739–1749.
16. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 433–442.
17. DiPetrillo K. et al. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 284: F113–F121.
18. Mogensen CE. *Diabetologia.* 1999; 42: 263–85.
19. Wirta O.R., Pasternack A.I., Mustonen J.T., Koivula T.A., Harmoinen A. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11 (3): 449–56.
20. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4 (8): 444–52.
21. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. *Lancet.* 1995; 346: 1080–4.
22. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115: 69–84.
23. Benigni A. et al. *Kidney Int.* 2004; 65: 2193–2200.
24. Ihm C.G., Park J.K., Hong S.P., Lee T.W., Cho B.S., Kim M.J., Cha D.R., Ha H. *Nephron.* 1998; 79: 33–37.
25. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: ООО «Информполиграф», 2011; 115.
26. Humphrey L.L., Ballard D.J., Frohnert P.P., Chu C.P., O'Fallon W.M., Palumbo P.J. *Ann Intern Med.* 1989; 111 (10): 788–96.
27. Bonora E. et al. *Endocrinol Invest.* 1992; 15 (1): 1–11.
28. Malaisse W.J. *Drugs RD.* 2006; 7 (6): 331–7.
29. Strojek K., Bresler M., Gumprecht J., Grzeszczak W., Trautsohl W. *Pol Arch Med Wewn.* 1993; 89 (4): 315–9.
30. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В. *Проблемы эндокринологии.* 1993; 39 (4): 16–8.
31. Дедов И.И., Демидова И.Ю. и др. *Проблемы эндокринологии.* 1993; 39 (3): 6–8.
32. Kreze A., Vozár J., Rázus P., Lacko A., Málek Z., Putz Z. *Vnitr Lek.* 1991, 37 (9–10): 761–7.
33. Podrouzková B., Krusová D. *Vnitr Lek.* 1992, 38 (10): 963–7.