

© В.А.Добронравов, 2003  
УДК 616.379-008.64-06:616.61-07-08

*В.А. Добронравов*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ<sup>1</sup>

*V.A. Dobronravov*

## CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П. Павлова, Россия

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, диагностика, лечение.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diagnosis, treatment.

### ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из центральных проблем современной нефрологии и диабетологии, поскольку: 1) развитие ДН резко снижает общую выживаемость больных сахарным диабетом (СД); 2) в настоящее время ДН является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности (ПН). Доля ДН в общей структуре почечной патологии зависит от региональных эпидемиологических особенностей болезни. В развитых странах от 20 до 50%, от общего количества поступающих для лечения методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом или трансплантацией почки, являются пациентами с СД. Число подобного рода больных имеет устойчивую тенденцию к росту в связи с увеличением частоты самого сахарного диабета (СД) на фоне общего старения популяции и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость применения дорогостоящих методов ЗПТ для лечения зачастую глубоко инвалидизированных больных, находящихся в терминальной стадии ДН, в условиях жесткого дефицита ресурсов здравоохранения делает понятным не только медицинское, но и социально-экономическое значение затрагиваемой проблемы.

Даже возможность применения ЗПТ у больного с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных на диализе и при трансплантации почки остается самой низкой, в первую очередь из-за сердечно-сосу-

дистых осложнений, при малоудовлетворительном качестве жизни вследствие большого процента серьезно инвалидизированных больных. Поэтому вопросы терапии, направленной на предупреждение развития ПН у больных с ДН, связанные с увеличением ее эффективности, являются сферой интенсивных исследований нефрологов всего мира.

Последние годы интенсивно изучаются механизмы защитного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и других классов лекарств на ткань почек при ДН. Среди этих механизмов можно выделить антипролиферативные, связанные со снижением клеточной и гломерулярной гипертрофии, накоплением мезангиального матрикса и опосредованные действием цитокинов и факторов роста, а также первично гемодинамические, связанные с улучшением внутривисцеральной гемодинамики. Несмотря на это, пока остается открытым вопрос о том, какие из этих механизмов действия являются более важными в развитии клинических эффектов от проводимой терапии – снижения протеинурии и замедления прогрессирования почечной патологии.

Решение изложенных выше проблем необходимо не только для теоретического понимания закономерностей развития и прогрессирования ДН, но и имеет большое практическое значение, так как позволит за счет замедления прогрессирования болезни снизить потребность в дорогостоящих методах ЗПТ и ассоциированных с ними медицинских и социальных проблем.

### Показания и противопоказания к применению метода

Исследование микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным СД, у которых отсутствует

<sup>1</sup> В.А.Добронравов. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии: пособие для врачей. Под редакцией С.И.Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого Совета МЗ РФ от 28 ноября 2000 г. Протокол N5.

протеинурия в анализах мочи, ежегодно, начиная от момента выявления диабета. При первичном выявлении МАУ анализ следует повторить для подтверждения повышенной экскреции альбумина с мочой. Противопоказаний метод не имеет.

Исследование суточной протеинурии показано всем больным СД при первичном обследовании, больным СД с наличием протеинурии в утренней порции мочи. Кратность выполнения исследования при выявлении протеинурии диктуется клинической необходимостью оценки течения поражения почек и эффективности терапии (обычно 3-4 раза в год). Противопоказаний метод не имеет.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как препаратов для базисной терапии, показано при развитии микроальбуминурической и протеинурической стадий диабетической нефропатии, вне зависимости от того, сопровождается она повышением АД или нет. Противопоказаниями к применению ИАПФ являются: гиперчувствительность, признаки билатерального стеноза почечных артерий, гиперкалиемия, беременность, грудное вскармливание.

У пациентов с ДН применение верапамила, как препарата второго ряда, показано в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ. Противопоказания к применению верапамила – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

#### **Материально-техническое обеспечение метода**

При исследовании альбуминурии иммунохимическим методом использовали автоматический анализатор Array-360 (фирма Beckmann, США, N госрегистрации 38/114). Исследование протеинурии проводили с помощью биохимического автоанализатора типа «Delta» («Копе», Финляндия, N госрегистрации 95/74), анализатора биохимического колориметрического АБК-01 (Гос. НИИ биологического приборостроения, г. Москва, N госрегистрации 97/17-159).

Для светооптического исследования почечных биоптатов применяли микроскоп для клинической и лабораторной диагностики «Мимед-2» (АО ЛОМО, г. СПб, N госрегистрации 98/219-148).

Для исследования почек и почечной гемодинамики применяли ультразвуковой сканер Sequoia 512 (фирма «Acuson», США, N госрегистрации 97/751)

Использованные лекарственные препараты – каптоприл («Capoten», фирма Bristol-Mayers-Squibb,

США, N госрегистрации 009336), эналаприл («Эналаприл-Акри», Россия, N госрегистрации 99/47/8), периндоприл («Престариум», фирма Servier, N госрегистрации 003026), верапамил (верапамил гидрохлорид, фирма «Ай-Си-Эн Октябрь», Россия, N госрегистрации 84/881/16).

Вместо указанных лабораторных методик, приборов и лекарственных средств допустимо использовать их аналоги, разрешенные к применению в медицинской практике и производящиеся серийно.

#### **ОПИСАНИЕ МЕТОДА**

Клинико-лабораторная диагностика ДН базируется на определении уровня мочевого экскреции альбумина и белка. Важно отметить, что ДН является практически единственной патологией почек (за исключением гипертензионного нефроангиосклероза), появление и развитие альбуминурии при которой, а впоследствии и протеинурии, происходит постепенно, в течение нескольких лет.

**Определение МАУ.** Исследование микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным СД, у которых отсутствует протеинурия в анализах мочи, ежегодно, начиная от момента выявления диабета. При первичном выявлении МАУ анализ следует повторить для подтверждения повышенной экскреции альбумина с мочой в течение 1-2 месяцев. Определение МАУ происходит в образце суточной мочи иммунохимическим методом. Для расчета суточной МАУ полученную концентрацию вещества, выраженную в мг/л, умножают на суточной диурез, выраженный в литрах.

Какова роль определения МАУ в диагностике ДН? ДН является почечным заболеванием, имеющим отчетливую стадийность. В дебюте СД у этих пациентов можно определить наличие гиперfiltrации (повышение скорости клубочковой фильтрации на 20-50%), увеличение в размерах почек по данным ультразвукового или рентгеновского исследования, а также временное повышение экскреции альбумина с мочой от 20 до 200 мкг/мин (30-300 мг/сутки). Клинически у таких больных можно отметить выраженную глюкозурию и полиурию. При адекватной инсулинотерапии эти изменения являются обратимыми у многих пациентов (стадия 1). В следующей, практически бессимптомной стадии происходит переход к формированию структурных и функциональных изменений в почечной ткани, т.е. развития диабетической нефропатии *per se*, которые, однако, еще не дают каких-либо изменений в анализах мочи, в том числе не приводят к стойкой МАУ (стадия 2). Данные изменения можно выявить только при морфологическом исследовании почечной ткани. Пер-

Предикторы развития различных стадий ДН

Таблица 1

| Стадии ДН                | СД 1 тип                                           |      |         | СД 2 тип                                           |     |          |
|--------------------------|----------------------------------------------------|------|---------|----------------------------------------------------|-----|----------|
|                          | Фактор                                             | ОР   | 95% -ДИ | Фактор                                             | ОР  | 95%-ДИ   |
| Микроальбуминурическая   | Мужской пол                                        | 1.6  | 1.1-2.5 | АГ у родителей ИМТ (>34 кг/м кв.)                  | 1.5 | 1.1-2.0  |
|                          | Возраст в дебюте СД (10-15 лет)                    | 2.5  | 1.2-5.3 | НbA1 с *(>25%)                                     | 2.7 | 1.1-7.1  |
|                          | Продолжительность СД (<18 лет)                     | 1.3  | 1.1-1.7 | (>40%)                                             | 1.5 | 1.0-2.0  |
|                          | АГ                                                 | 1.8  | 1.2-2.9 | ИБС                                                | 3.1 | 1.5-7.0  |
|                          | Курение                                            | 4.4  | 2.0-9.8 | Возраст в дебюте СД (>45 лет)                      | 1.5 | 1.1-2.1  |
|                          | ЛПНП (>3.0 ммоль/л)                                | 1.9  | 1.3-2.3 | Ретинопатия                                        | 1.3 | 0.9-1.8  |
| Протеинурическая         | Возраст (<21 года)                                 | 1.4  | 1.1-1.8 | Ретинопатия (препролиферативная и пролиферативная) | 1.7 | 1.3-1.9  |
|                          | Курение                                            | 1.9  | 1.1-3.5 |                                                    |     |          |
|                          | Нейропатия                                         | 1.9  | 1.4-2.1 |                                                    |     |          |
|                          | АГ                                                 | 1.8  | 1.2-2.6 |                                                    |     |          |
|                          | Ретинопатия                                        | 1.25 | 1.1-1.4 |                                                    |     |          |
|                          | Ретинопатия (препролиферативная и пролиферативная) | 2.8  | 1.5-5.2 |                                                    |     |          |
| Почечная недостаточность | ЛПНП (>3.3 ммоль/л)                                | 2.0  | 1.2-2.8 |                                                    | 3.0 | 1.5-8.7  |
|                          | АГ(1)**                                            | 1.6  | 1.2-1.8 | АГ(1)АГ(2)                                         | 1.2 | 1.1-1.3  |
|                          | АГ(2)***                                           | 3.5  | 1.5-8.3 | Возраст (<60 лет)                                  | 1.5 | 1.1-2.3  |
|                          | СП (>3 г)                                          | 2.8  | 1.5-5.1 | Мочевая кислота (>220 мкмоль/л)                    | 1.3 | 1.0-1.5  |
|                          | СН                                                 | 8.1  | 2.4-20  | СП (>3 г)                                          | 4.8 | 2.5-9.1  |
|                          |                                                    |      |         | Эритроцитурия                                      | 8.2 | 3.0-24.1 |

\* - в скобках указан процент превышения верхней нормальной границы содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. \*\* - АГ(1) – любая АГ. \*\*\* - АГ(2) – стабильная АГ, в сравнении с транзиторной. СН-сердечная недостаточность. ЛПНП – липопротеины низкой плотности. СП-суточная протеинурия. ОР- относительный риск, ДИ- доверительный интервал.

вой стадией ДН, при которой становится возможной ее клиническая диагностика, является микроальбуминурическая или скрытая стадия ДН (стадия 3). Термин «скрытая» отражает тот факт, что несмотря на наличие уже отчетливых изменений в почечной паренхиме, рутинные анализы мочи остаются «спокойными» – без явной протеинурии и отклонений в мочевом осадке. Клинически ее можно определить только по наличию микроальбуминурии от 20 до 200 мкг/мин (30-300 мг/сутки) – минимум в 2 последовательных тестах. Через 7-13 лет после начала СД, в среднем, от 15 до 30% больных достигают данной стадии.

**Определение суточной протеинурии** происходит в образце суточной мочи. Для расчета суточной протеинурии (СП) полученную концентрацию вещества, выраженную в мг/л (г/л), умножают на суточной диурез, выраженный в литрах. Появление протеинурии, превышающей 500 мг/сутки (0,5 г/сутки), свидетельствует о развитии протеинурической стадии ДН (стадия 4). Следует отметить, что появление даже очень небольшой протеину-

рии (которая зачастую не привлекает внимания врачей) свидетельствует о наличии грубых изменений в почечной ткани. Уровень мочевой экскреции белка у многих больных в этой стадии быстро, в течение 1-3 лет, нарастает, иногда приводя к нефротическому синдрому с тяжелыми отеками. Артериальная гипертензия становится отчетливой и выраженной, а СКФ прогрессивно падает, что в течение 7-10 лет у 50-60% больных заканчивается развитием конечной стадии почечной недостаточности (стадия 5). В этой стадии больные нуждаются в проведении методик заместительной почечной

терапии – диализа и трансплантации, что далеко не является панацеей, так как выживаемость больных СД при этих видах лечения значительно ниже, чем в других группах, и составляет за 3 года приблизительно 40-50%, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, качество жизни у многих диабетиков при заместительной почечной терапии также не является удовлетворительным.

Исследование суточной протеинурии показано всем больным СД при первичном обследовании, больным СД с наличием протеинурии в утренней порции мочи. Кратность выполнения исследования при выявлении протеинурии диктуется клинической необходимостью оценки риска прогрессирования поражения почек и эффективности терапии (обычно 3-4 раза в год).

Эффективность выявления микроальбуминурической и протеинурической стадии ДН возрастает, если исследования МАУ и СП более часто проводить в группах повышенного риска (табл. 1)

**Морфологическая диагностика.** Морфологи-

ческий метод включал световую микроскопию ткани почек, полученной в результате прижизненной биопсии, с использованием стандартных окрасок препарата – гематоксилин-эозин, по Ван-Гизон, трихромальной, PAS, серебрения по Джонсу-Маури, по Вейгерту. При необходимости, в случае сомнений в диагнозе, после светооптического исследования препарата следует использовать электронную и иммунофлюоресцентную микроскопию.

В подавляющем большинстве случаев среди больных СД с протеинурией при прижизненном морфологическом исследовании почечной ткани обнаруживаются признаки диабетической нефропатии, касающиеся клубочков, канальцев, сосудов и интерстиция. Гломерулярные изменения связаны с утолщением базальной мембраны, увеличением мезангиального матрикса, развитием диффузного или узелкового интеркапиллярного гломерулосклероза, иногда с появлением так называемых «капсульных капель» и «фибриновых шапочек». Тубуло-интерстициальные изменения заключаются в развитии гиалиново-капельной и зернистой дистрофии эпителия канальцев, депозитами гликогена в pars recta проксимального канальца, атрофии канальцев, фиброзом интерстиция. Сосудистые изменения представлены артериоло-гиалинозом и артериосклерозом.

Однако гистологические изменения почечной ткани при СД могут быть гетерогенны. При дифференциальной диагностике ДН следует иметь в виду, что у некоторой части больных СД, особенно с инсулиннезависимым его типом, протеинурия и другие почечные симптомы могут быть связаны с недиабетическим поражением почек. Спектр недиабетических нефропатий (НДН) достаточно широк и представлен вариантами первичного и вторичного гломерулонефрита, амилоидозом, ишемическими и тубулоинтерстициальными изменениями. Распространенность НДН составляет около 18% от всех больных СД с протеинурией, являясь более высокой при СД 2-го типа, чем у больных СД 1-го типа. У половины больных с НДН эта патология развивается на фоне уже существующего диабетического гломерулосклероза.

Значительная доля недиабетических поражений почек (60-76,5%), особенно гломерулонефрита, была выявлена в группах больных СД с внезапным появлением протеинурии, ее высокими значениями (более 3 г/сутки) или нефротическим синдромом, отсутствием ретинопатии, наличием почечной недостаточности в дебюте заболевания. Поэтому вопрос о проведении биопсии почки с последующей морфологической диагностикой должен быть поставлен именно у этих категорий больных СД.

Таким образом, в практической работе следует учитывать возможность присутствия иной почечной патологии самостоятельно или в сочетании с ДГ как причин протеинурии. Очевидно, что сочетание ДГ и другой почечной патологии может существенно повлиять на прогноз ДН и тактику ведения таких пациентов, что требует наблюдения протеинурических пациентов с СД нефрологом для определения объема специальной диагностики и, в частности, решения вопроса о необходимости проведения диагностической биопсии почки.

**Исследование почечной гемодинамики.** Исследование почечной гемодинамики проводили с использованием метода цветового доплеровского картирования в дуплексном режиме датчиком с несущей частотой от 2,5 до 3,5 МГц на аппарате Sequoia 512 (фирма «Acuson» США). С помощью режима цветового картирования уточняли положение, ход и характер ветвления почечной артерии, трех сегментарных и трех долевых артерий (верхней, средней, нижней). Затем, в режиме импульсной доплерографии с обязательной коррекцией угла наклона плоскости ультразвукового луча, определяли следующие параметры кровотока – максимальную и минимальную (в конце диастолы) линейную скорость, пульсовой индекс и индекс резистивности. Данные показатели были автоматически рассчитаны с помощью стандартного программного обеспечения аппарата. В качестве окончательного результата определения каждого параметра использовали средние от 3 последовательных его измерений. В начале, середине и конце исследования регистрировали АД. В день доплеровского исследования пациент с 9.00 собирает суточную мочу для определения протеинурии (в условиях практического здравоохранения допустим 3-дневный интервал между исследованием почечной гемодинамики и определением протеинурии).

Параметры почечной гемодинамики регистрировали до начала монотерапии ИАПФ или комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом и повторяли через 1 месяц от начала терапии. В качестве метода базисной терапии ДН в стадии протеинурии выбрали два подхода – монотерапия ИАПФ (периндоприл, в суточной дозе 4 мг в один прием) и комбинированная терапия (периндоприл 4 мг/сутки и верапамил 120-240 мг/сутки в 2-3 приема). Периндоприл может быть заменен на другие ИАПФ, среди которых – каптоприл (25-100 мг/сутки), эналаприл (10-40 мг/сутки), фозиноприл (10 мг/сутки) и др.

У пациентов с ДН обнаружены выраженные нарушения внутривисцеральной гемодинамики: существенно ниже максимальные линейные скорости

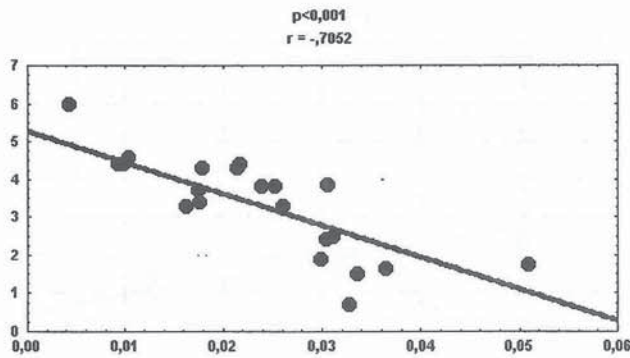


Рис. 1. Зависимость СП от величины диастолической скорости кровотока в почечной артерии (Vgmin). Ордината – СП (r). Абсцисса – Vgmin.

кровотока на всех исследованных уровнях – почечной артерии в воротах почки, на уровне сегментарных и долевых артерий. Также при ДН снижается минимальная линейная скорость в более крупных сосудах – в воротах почечной артерии (Vgmin) и сегментарных ее ветвях. Существенно более высокие значения были отмечены и для индекса пульсационности и индекса резистивности у больных ДН. Все это свидетельствует о серьезных нарушениях почечной гемодинамики, в основе которых лежит повышение сосудистого сопротивления на уровне микроциркуляции за счет функциональных и органических изменений приносящей и, преимущественно, выносящей артериол и капилляров клубочков.

С гемодинамическими показателями тесно связана СП – чем ниже скорости кровотока в почечной артерии, тем выше уровень протеинурии. Особенно значимо с СП коррелирует скорость кровотока в воротах почечной артерии (Vgmin) в конце диастолы (рис. 1). Обратную зависимость между представленными на рис. 3 показателями можно описать уравнением линейной регрессии:

$$СП = 5.19 - 83.4 \cdot Vgmin$$

Таким образом, в диагностике ДН, помимо регистрации самого факта протеинурии или МАУ, целесообразно дополнительно оценивать диастолическую скорость кровотока в воротах почечной артерии. Это позволяет оценить и тяжесть гемодинамических расстройств. Кроме того, данная методика позволяет также прогнозировать исходы терапии в отношении снижения протеинурии – чем больше прирост Vgmin на фоне терапии, тем больше ее антипротеинурический эффект.

### Терапия ДН

Длительное назначение ИАПФ при отсутствии противопоказаний является базисной терапией любой стадии ДН.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как препаратов для базисной терапии, показано при развитии микроальбу-

минурической и протеинурической стадий диабетической нефропатии, вне зависимости от того, сопровождается она повышением АД или нет. Абсолютными противопоказаниями к применению ИАПФ являются: гиперчувствительность, признаки билатерального стеноза почечных артерий, гиперкалиемия, беременность, грудное вскармливание.

Эффективность терапии ДН может быть существенно увеличена при более раннем начале терапии (в микроальбуминурической стадии), а также коррекции дополнительных факторов, способствующих прогрессированию болезни. Среди последних выделяют недостаточный контроль уровня гликемии, образование продуктов повышенного гликозилирования, артериальную гипертензию, липидные нарушения, ожирение, курение. Важно отметить, что наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута только в том случае, если основные элементы терапевтической тактики будут реализованы одновременно.

Изменения в диете должны касаться двух позиций – ограничения потребления хлорида натрия и белка. При СД происходит увеличение ретенции натрия в почке, что может приводить к увеличению содержания в организме обмениваемого натрия и повышению АД. Суточное потребление поваренной соли должно составлять от 3 до 4 граммов.

Богатая белком пища стимулирует за счет нарушения сосудистой ауторегуляции гиперфильтрационно-гипертензионные процессы в клубочке, а также вторичные изменения в канальцевом аппарате. Для случаев ДН в стадии начальной почечной недостаточности (СКФ 40-60 мл/мин) потребление белка следует ограничивать до 0,6-0,7 г/кг массы тела в сутки, что существенно замедляет темпы снижения СКФ. Соблюдение низкобелковой диеты в течение длительного времени (5 лет) не приводит к нежелательным метаболическим нарушениям, если использовать белковые продукты с высокой биологической ценностью (в первую очередь, это касается изолятов соевого белка) или использовать дополнительно эссенциальные аминокислоты или их кетоаналоги.

Пока не получено убедительных данных об эффективности низкобелковой диеты у пациентов с ранними стадиями ДН или при протеинурии без почечной недостаточности, однако есть наблюдения о предупреждении или снижении альбуминурии у этих больных. В подобных случаях целесообразно несколько ограничивать потребление белка до 0,8-0,9 г/кг/сутки, рекомендуя частично (до 50%) заменять животные белки на растительные.

Лечение больных в любой стадии ДН должно сопровождаться попытками существенного улучшения профиля гликемии и снижением уровня гликозилированного гемоглобина до 7,5-8%. Особенно эффективен жесткий контроль гликемии в относительно ранней (микроальбуминурической) стадии ДН, что подтверждено и результатами морфологических исследований почечной ткани. Для коррекции гипергликемии при развитии почечной недостаточности у пациентов с СД 2-го типа не следует использовать бигуаниды, хлорпропамид и глибенкламид. Как правило, при снижении СКФ менее 30 мл/мин пероральные средства следует заменить на инсулинотерапию.

При развитии артериальной гипертензии необходим ее жесткий контроль. Для существенного замедления темпов прогрессирования ДН следует добиваться не только снижения, но и нормализации АД. Оптимальными следует считать цифры АД 125-130/80-85 мм рт.ст. у пациентов старше 50 лет и 120/70-75 мм рт.ст. у более молодых. Из антигипертензивных средств препаратами выбора при лечении ДН следует считать ИАПФ, которые, помимо эффекта в отношении системного АД, обладают целым рядом других свойств, обуславливающих их ренопротективный эффект, позволяющий существенно замедлять темпы прогрессирования ДН.

При недостаточной коррекции АД к терапии следует добавить другие антигипертензивные препараты, в первую очередь тиазидные диуретики или индапамид, блокаторы медленных кальцевых каналов (за исключением короткодействующих дигидропиридиновых производных – нифедипина). В отношении последних (из группы недигидропиридиновых производных – верапамил, дилтиазем) имеются сведения об их дополнительных нефропротективном и снижающих протеинурию эффектах, напоминающих таковые ИАПФ. Комбинированная терапия ИАПФ верапамилом обладает рядом преимуществ перед монотерапией ИАПФ при протеинурической стадии ДН – более выраженным снижением протеинурии, связанным с существенным улучшением почечного кровообращения и замедлением прогрессирования болезни.

При непереносимости ИАПФ их целесообразно заменить на антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбисортан и др.). Эффективность этой группы препаратов определенно показана для больных ДН с СД 2-го типа.

Постоянный прием ИАПФ надо начинать при развитии скрытой (микроальбуминурической) стадии ДН, что позволяет предупредить или суще-

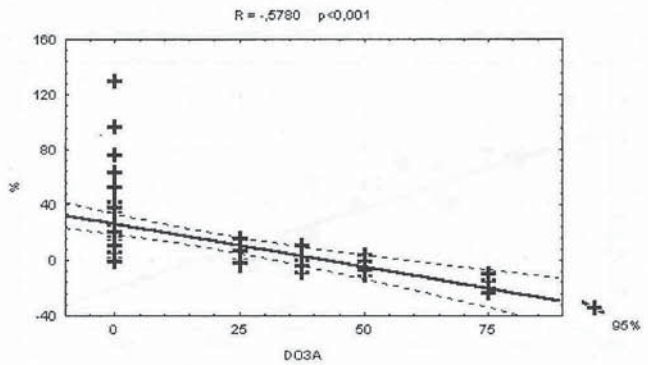


Рис 2. Зависимость месячной динамики протеинурии (ось ординат) от суточной дозы каптоприла (ось абсцисс - мг/сутки) у больных ИЗСД и ИНЗСД с ДН в стадии протеинурии. Пунктир - 95% ДИ.

ственно отдалить развитие явной нефропатии. Назначение ИАПФ при наличии явной протеинурии уже менее эффективно, но позволяет существенно снизить темпы прогрессирования болезни, риск развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения диализа.

В практическом отношении важно, что антипротеинурический эффект ИАПФ имеет дозозависимый характер, поэтому при назначении этих препаратов нецелесообразно ограничиваться их минимальными дозами (рис. 2).

Вместе с тем, клиническая практика показывает, что у части больных снижения протеинурии – одного из основных предикторов развития почечной недостаточности – не происходит. В этом случае, усилить эффективность действия ИАПФ можно с помощью комбинирования их с антагонистами кальция (АК) и, в частности, с верапамилом. Последний имеет способность к некоторому снижению экскреции белка при ДН, а также обладает рядом антимиогенных эффектов. У пациентов с ДН применение верапамила, как препарата второго ряда, показано в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ.

Противопоказания к применению верапамила – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

#### Эффективность используемого метода

Используя описанные методы диагностики и терапии ДН, мы получили следующие результаты.

Распространенность микроальбуминурической и протеинурической стадий ДН.

Определение суточной МАУ была выполнено у 277 больных СД с отсутствием явной протеинурии, т.е. не превышающей 500 мг/сутки. Распрос-

Таблица 2

**Морфологические диагнозы у больных СД  
с протеинурией (n=46)**

|                       | ИЗСД<br>n(%) | ИНЗСД<br>n(%) | ИЗСД+ИНЗСД<br>n(%) |
|-----------------------|--------------|---------------|--------------------|
| ДГС                   | 21(77,8)     | 12(63,2)      | 33(71,7)           |
| ДГС + пиелонефрит     | 2(7,4)       | 2(10,6)       | 4(8,7)             |
| ДГС + гломерулонефрит | 2(7,4)       | 1(5,2)        | 3(6,4)             |
| Нефросклероз          | 1(3,7)       | 1(5,2)        | 2(4,3)             |
| Гломерулонефрит       | 1(3,7)       | 2(10,6)       | 3(6,4)             |
| Артериологалиноз      | 0(0)         | 1(5,2)        | 1(2,2)             |
| <b>Всего</b>          | <b>27</b>    | <b>19</b>     | <b>46</b>          |

транненность МАУ составила 22% у больных ИЗСД и 14,7% среди ИНЗСД. Среди 3104 человек, составивших обследованную когорту больных ИЗСД, кумулятивная частота протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,05%, к 10-му году – 7%, к 20-му году – 10,8%, к 30-му году – 13,8% и к 40-му году – 16,5%. В группе, состоявшей из 1820 пациентов с ИНЗСД, кумулятивная частота протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,71%, к 10-му году – 7,1%, к 20-му году – 8,27%, к 30-му году – 9,0% и к 35-му году – 9,8%.

*Распространенность диабетического гломерулосклероза и недиабетических нефропатий по данным прижизненного морфологического исследования почечной ткани у больных СД.*

Проведен анализ 46 случаев морфологического исследования почечной ткани больных сахарным диабетом (СД) и протеинурией. У 27 пациентов был инсулинзависимый СД (ИЗСД), у 19 – инсулиннезависимый СД (ИНЗСД). Типичная морфологическая картина нодулярного или диффузного диабетического гломерулосклероза (ДГ) выявлена в 71,7%. В 13% случаев обнаружены недиабетическая нефропатия (НДН) без признаков ДГ – сосудистый нефросклероз, артериологалиноз, гломерулонефрит (ГН). У 15,3% больных ДГ сочетался с другой почечной патологией. Таким образом, суммарная распространенность ДГ и недиабетических изменений среди протеинурических больных с СД составила соответственно 87% и 28,3%. Суммарная распространенность НДН была несколько выше среди больных ИНЗСД по сравнению с инсулинзависимым его типом – соответственно 36,8% и 22,2% (табл.2).

**Определение эффективности терапии  
у больных ДН с использованием  
контроля почечной гемодинамики**

Среди протеинурических больных ДН сравнивали антипротеинурический эффект двух подходов к лечению – комбинированной терапии ИАПФ (периндоприлом) и верапамилом и монотерапии ИАПФ. В среднем, СП снижается через 1 месяц от начала лечения в группе монотерапии на 6,2%, а в группе комбинированной терапии на 30,1% ( $p=0,02$ ). Через 6 месяцев эти цифры составляют, соответственно, 17,8 и 35,6% ( $p<0,05$ ). С помощью метода динамического доплеровского контроля за параметрами почечной гемодинамики удалось показать, что острый и отсроченный антипротеину-

рический эффект терапии зависит от изменений гемодинамики на ее фоне. При сочетании периндоприла и верапамила происходило выраженное увеличение диастолической скорости кровотока в почечной артерии на фоне снижения периферического сопротивления. В то время как при монотерапии периндоприлом существенных изменений в исследуемых параметрах не произошло. Динамику протеинурии на фоне лечения можно прогнозировать с помощью уравнения линейной регрессии с достаточно высокой степенью достоверности ( $R^2=0,541$ ,  $F=11,7$ ,  $p<0,0064$ ):  $\%СП = -4,4 - 0,22\%V_{gmin}$ , из которого следует, что снижения экскреции белка с мочой ( $\%СП$ ) у пациентов с протеинурической стадией ДН, а, следовательно, и клинический эффект, – следует ожидать в том случае, если на фоне терапии ИАПФ или сочетанием ИАПФ и верапамила в течение 1 месяца произошло увеличение диастолической составляющей кровотока в воротах почечной артерии.

**Влияние монотерапии ИАПФ и комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом на прогрессирование ДН**

Проведено открытое проспективное исследование, в которое было включено 92 больных ДН. Критериями включения были: СП более 1 г, наличие АГ, отсутствие неконтролируемого повышения

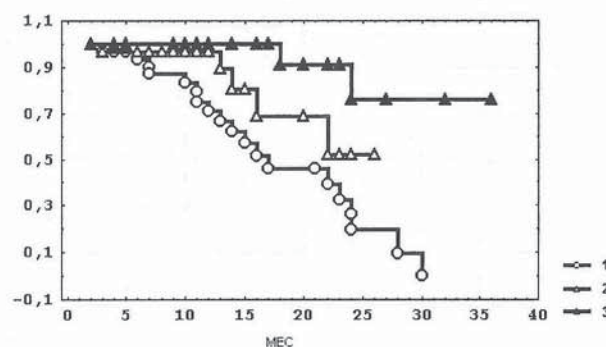


Рис. 3. Функциональная выживаемость больных ДН при монотерапии каптоприлом (2), комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом (3) и в контрольной группе (1). Абсцисса – время наблюдения (месяцы), ордината – кумулятивная выживаемость. Различия между группами достоверны ( $p<0,05$ )

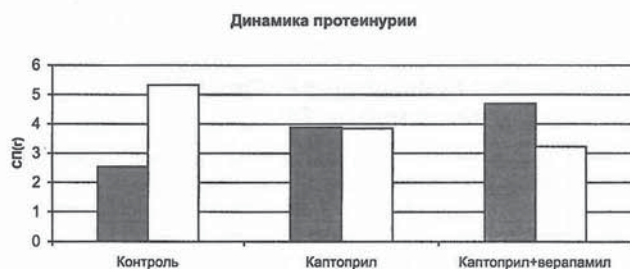


Рис.4 Динамика протеинурии при монотерапии каптоприлом и комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом. Темные столбики – СП до лечения, светлые – после. В группе контроля –  $p=0.001$ , в группе каптоприла-верапамила –  $p=0.01$

АД, отсутствие значимой интеркуррентной патологии. Контрольную группу составили 35 больных. В группе, получавшей лечение каптоприлом, было

28 человек, а в группу комбинированной терапии (каптоприл и верапамил) вошли 27 человек. Дозировка каптоприла составляла от 25 до 100 мг/сутки в 2-3 приема, верапамила – 80 – 240 мг/сутки также в 2-3 приема.

Кумулятивная функциональная выживаемость, рассчитанная по развитию начальной ПН или удвоению креатинина сыворотки крови за период наблюдения, показала, что терапия каптоприлом и верапамилом более эффективна в отношении замедления темпов прогрессирования ДН по сравнению с монотерапией каптоприлом (рис.3). Кроме того, сочетание ИАПФ и верапамила приводило к более существенному снижению протеинурии (рис.4).

Поступила в редакцию 19.12.2001 г.