

Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения

Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
t.y.demidova@gmail.com

Аннотация

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) прогрессивно увеличивается с каждым годом в первую очередь за счет когорты пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Следовательно, все пациенты с СД 2 должны проходить регулярный скрининг ХБП путем определения соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи и расчета скорости клубочковой фильтрации. После подтверждения ХБП пациенты с СД 2 должны получать комплексное лечение, направленное на стабилизацию показателей гликемии, артериального давления, липидов крови. Также все пациенты с СД 2 и ХБП должны получать нефропротективную терапию, направленную на предупреждение прогрессирования ХБП. К основным нефропротективным препаратам относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-2. Однако в последнее десятилетие появились группы сахароснижающих препаратов, которые также обладают нефропротективными свойствами: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Данные группы препаратов не только позволяют приостановить прогрессирование ХБП у больных СД 2, но и определяют возможность эффективного контроля гликемии без риска развития гипогликемических состояний, распространенность которых существенно увеличивается у пациентов со сниженной почечной функцией. Однако большинство пациентов с СД 2 и ХБП в настоящее время не получают адекватное комплексное лечение, в том числе нефропротективными препаратами. Это создает предпосылки для увеличения доли пациентов с поздними стадиями ХБП, почечными осложнениями и сердечно-сосудистыми катастрофами. Таким образом, подбор комплексного лечения пациентов с СД 2 и ХБП является существенной междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются эндокринологи, терапевты, нефрологи.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, нефропротективные препараты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения. FOCUS Эндокринология. 2020; 2: 34–42. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0014

Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: principles of diagnosis and treatment

Tatiana Y. Demidova, Kristina G. Lobanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
t.y.demidova@gmail.com

Abstract

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is progressively increasing every year, primarily due to patients with type 2 diabetes (DM 2). Therefore, all patients with DM 2 should be screened for CKD by determining the albumin/creatinine ratio in the urine and calculating the glomerular filtration rate. After CKD is confirmed, patients with DM 2 should receive treatment aimed at stabilizing glycemia, blood pressure, and blood lipids. Also, all patients with DM 2 and CKD should receive nephroprotective therapy to prevent the progression of CKD. The main nephroprotective drugs include angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers. However, in the last decade, nephroprotective hypoglycemic drugs have appeared: sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. These drugs not only stop the progression of CKD, but also allow normalizing glycemia without the risk of hypoglycemia. However, most patients with DM 2 and CKD currently do not receive adequate comprehensive treatment, including nephroprotective drugs. This creates the prerequisites for an increase in the proportion of patients with late-stage CKD, renal complications, and cardiovascular disasters. Thus, the selection of complex treatment for patients with DM 2 and CKD is a significant interdisciplinary problem faced by endocrinologists, therapists, and nephrologists.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, albuminuria, glomerular filtration rate, nephroprotective drugs, type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

For citation: Demidova Y.T., Lobanova G.K. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: principles of diagnosis and treatment. FOCUS Endocrinology. 2020; 2: 34–42. DOI: 10.47407/ef2020.1.2.0014

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это наднормальное понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением почечной функ-

ции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², которые сохраняются в течение 3 мес и более [1]. Распространенность ХБП неуклонно увеличивается с каждым годом. По

данным американского регистра USRDS, с 2016 по 2017 г. доля пациентов с ХБП увеличилась с 13,8 до 14,5% [2].

Одним из ведущих этиологических факторов развития ХБП является сахарный диабет (СД). Так, в исследовании Z. Sui и соавт., распространенность диабетической нефропатии (ДН) среди пациентов с ХБП занимает 3-е место после хронического гломерулонефрита (36,8%) и гипертонического гломерулосклероза (28,5%) и составляет 27,1% [3]. По данным Федерального регистра СД, у 23% пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и у 6,9% пациентов с СД 2-го типа (СД 2) регистрируется ХБП. При этом за период с 2013 по 2016 г. отмечается преимущественное увеличение числа пациентов с ХБП 2–3-й стадии и снижение доли пациентов, имеющих ХБП 4–5-й стадии [4]. Одной из причин увеличения распространенности ранних стадий ХБП является активный скрининг данной патологии у пациентов с впервые выявленным СД 2. Среди пациентов с впервые выявленным СД 2 диагноз ДН выставляется в 54,9% случаев на основании двукратного подтверждения микроальбуминурии (МАУ), в 45,75% случаев – на основании снижения уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², в 39,2% случаев – на основании макроальбуминурии [5]. Следовательно, более половины пациентов с СД 2 в дебюте заболевания имеют патологию почек.

ДН является ведущим микрососудистым осложнением СД. Однако, по данным M. Sharma и соавт., только 42% пациентов с СД 2 имеют изолированную ДН. Примерно у 34% пациентов регистрируется недиабетическое поражение почек, основными причинами которого являются фокально-сегментарный гломерулосклероз или IgA-нефропатия. У 24% пациентов выявляется ДН на фоне недиабетического поражения почек (как правило, на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита) [6]. Таким образом, большинство пациентов с СД 2 имеют ХБП различной этиологии, в связи с чем крайне важно всем пациентам с СД 2 проводить регулярный скрининг ХБП, оценивать темп прогрессирования ХБП и осуществлять адекватное комплексное лечение пациентов с СД 2 и ХБП.

Диагностика ХБП у пациентов с СД 2

По данным алгоритмов специализированной помощи больным СД и по данным Американской диабетической ассоциации – American Diabetes Association (ADA), скрининг ХБП должен проводиться всем пациентам с впервые выявленным СД 2 и далее 1 раз в год посредством определения соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи и расчета СКФ [7, 8].

Альбуминурия является наиболее ранним маркером ХБП [9]. Скрининг на альбуминурию позволяет оценить состояние проницаемости гломерулярного барьера, выраженность системной эндотелиальной дисфункции и реабсорбционную способность проксимальных канальцев почек [10]. Оценивая уровень секреции альбумина с мочой, необходимо исключать факторы, приводящие к ложному увеличению альбуминурии. К таким факторам относят выраженную декомпенсацию углеводного обмена, наличие инфекции мочевыводящих путей, лихорад-

ку, тяжелую сердечную недостаточность, беременность и высокобелковую диету [10]. Однако вне зависимости от наличия вышеперечисленных факторов при выявлении повышения А/Кр в разовой порции мочи необходимо повторное исследование альбуминурии в интервале 3–6 мес [7, 8].

Скрининг секреции альбумина с мочой позволяет не только диагностировать ДН у пациентов с нормальными значениями СКФ, но и оценить эффективность нефропротективной терапии, выявить группы риска по развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистым осложнениям. Так, по данным исследования ADVANCE-ON, увеличение МАУ на 30% от исходного уровня приводило к увеличению риска развития макрососудистых осложнений СД 2 на 20%, ТПН и почечной смерти – на 67%, смерти от всех причин – на 40% [11]. С другой стороны, снижение уровня МАУ на 30% от исходного значения на фоне нефропротективной терапии было ассоциировано со снижением риска удвоения креатинина сыворотки крови и развития ТПН на 27% [12]. Таким образом, оценка альбуминурии является обязательной на любой стадии ХБП, так как позволяет оценить эффективность лечения и определить прогноз данных пациентов [1].

Несмотря на то что альбуминурия в настоящее время является наиболее ранним маркером поражения почек при СД, имеются убедительные данные о том, что примерно у 30–40% пациентов ХБП регистрируется при нормоальбуминурии на основании снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [13–16]. Возможно, диагностирование нормоальбуминурического варианта ДН объясняется улучшением контроля гликемии, своевременной коррекцией дислипидемии, гиперурикемии, массы тела и показателей артериального давления (АД) у пациентов с СД 2. С другой стороны, имеется теория, что в некоторых случаях ДН развивается не по классической альбуминцентрической модели, при которой нормоальбуминурия сменяется МАУ, затем макроальбуминурией и снижением СКФ, а развивается по неальбуминурическому пути, при котором прогрессивное снижение СКФ не зависит от уровня альбумина в моче [17]. Таким образом, всем пациентам с СД 2 с целью скрининга ХБП необходима ежегодная оценка не только альбуминурии, но и уровня СКФ [7, 8].

СКФ отражает количество функционирующих нефронов и фильтрационную функцию почек. «Золотым стандартом» оценки СКФ является определение клиренса экзогенных веществ: инсулина, 125-йодталамата этилендиаминтетрауксусной кислоты [1, 7]. Однако данные методы являются весьма дорогостоящими и не используются в рутинной практике. Алгоритмы специализированной помощи больным СД рекомендуют оценивать СКФ количественным методом СКД-ЕРІ на основании уровня креатинина в крови [7]. Однако при использовании формулы СКД-ЕРІ возможно ложное занижение или завышение значения СКФ. Как правило, это возникает на фоне беременности, при морбидном ожирении, выраженном дефиците массы тела, миодистрофиях и миоплегиях,

при ампутированных конечностях [7]. Неточные показатели СКФ при данных состояниях объясняются тем, что креатинин является продуктом метаболизма мышечной ткани. Следовательно, при выраженном изменении объема мышечной массы изменяется количество креатинина в крови, что приводит к завышению или занижению уровня СКФ [18]. Во избежание неточности в расчете СКФ при наличии нестандартных размеров тела или при наличии патологии мышечной ткани необходима оценка СКФ клиренсовыми методами (например, проба Реберга–Тареева) [1, 7]. Также более точное определение уровня СКФ при наличии факторов, влияющих на метаболизм креатинина, возможно при оценке уровня цистатина С в крови или моче. Цистатин С синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма, а значит его концентрация не зависит от мышечной массы, пола, возраста. Имеются данные, что среди пациентов с СД 2 цистатин С является более точным показателем расчета СКФ нежели креатинин [19, 20]. Однако в настоящее время отсутствует общепринятая методика определения цистатина С в крови и моче. Более того, определение клиренса цистатина С является весьма дорогостоящим методом расчета СКФ, в связи с чем данный метод не используется в широкой клинической практике [21].

Таким образом, «золотым стандартом» скрининга ХБП является расчет СКФ по формуле СКD-EPI и определение А/Кр в утренней порции мочи. При этом диагноз ДН выставляется в случае снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или в случае двукратного повышения А/Кр более 3 мг/ммоль в интервале 3–6 мес [7, 8]. На основании значений СКФ определяется стадия ХБП. Третья стадия подразделяется на подгруппы 3а и 3б, в связи с тем, что при ХБП 1–3а стадии сердечно-сосудистые факторы риска доминируют над почечными, а при ХБП 3б–5-й стадии у пациентов резко увеличивается риск развития ТПН и почечной смерти [7]. Более того, при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² снижается выведение калия, фосфора, азота почками и увеличивается задержка жидкости в организме. Таким образом, все пациенты, начиная со стадии 3а ХБП, должны регулярно обследоваться на предмет развития электролитных и минеральных нарушений, анемии (снижение продолжительности жизни эритроцитов в условиях уремии, нарушение всасывания железа в кишечнике на фоне уремической гастропатии), артериальной гипертензии [7]. Что касается секреции альбумина с мочой, то в зависимости от значений А/Кр в разовой порции мочи выставляется категория альбуминурии. При этом МАУ выявляется при А/Кр более 3 мг/ммоль, макроальбуминурия – более 30 мг/ммоль, нефротический синдром – более 220 мг/ммоль [7].

Ранняя диагностика диабетической нефропатии: перспективы на будущее

Треть пациентов с установленным диагнозом ДН имеет нормоальбуминурию, в связи с чем имеется предположение, что альбуминурия развивается при выраженном поражении почек. Так как ключевым звеном патогенеза

ДН является поражение ножек подоцитов, определение специфичных для подоцитов белков в крови или моче может играть важную роль в ранней диагностике повреждения гломерулярного аппарата при СД [22]. Так, маркерами раннего поражения почек при СД 2 могут являться нефрин или подокаликсин, выявляемые в моче [22]. Нефрин – это трансмембранный белок, образующий цитоскелет подоцитов и обеспечивающий структурную целостность данных клеток [22]. Следовательно, поражение ножек подоцитов при СД вероятно будет приводить к попаданию белка нефрина в мочу, что может использоваться в качестве ранней диагностики ДН. Так, в исследовании В. Jim и соавт., нефринурия присутствовала у 100% пациентов с СД 2 при МАУ и макроальбуминурии, а также у 54% пациентов при нормоальбуминурии [23]. Группа исследователей Y. Wada и соавт. предположила, что соотношение нефрин/креатинин в моче может служить надежным маркером раннего поражения почек при нефротическом синдроме, гломерулонефрите, ДН и преэклампсии. Более того, исследователи определили на моделях животных, что динамика значений соотношения нефрин/креатинин в моче позволяет прогнозировать улучшение функции подоцитов на фоне действия нефропротективных препаратов [24].

Еще одним маркером дисфункции подоцитов является подокаликсин [22]. Подокаликсин – это основной поверхностный белок подоцитов, имеющий внутриклеточный и внеклеточный домены. Внутриклеточный домен участвует в морфогенезе и дифференцировке подоцитов. Внеклеточный домен определяет отрицательный заряд мембраны подоцитов, что способствует «отталкиванию» большинства белков, имеющих в крови, от щелей почечной диафрагмы, так как белки также имеют отрицательный заряд. Таким образом, именно подокаликсин определяет формирование ультраструктурных элементов щелевой диафрагмы, посредством которой осуществляется клубочковая фильтрация [25]. Поэтому обнаружение подокаликсина в моче может являться ранним маркером поражения почек при СД. Так, в исследовании М. Nara и соавт., повышение уровня подокаликсина в моче среди пациентов с СД 2 выявлялось у 53,8% на фоне нормоальбуминурии, у 64,7% – на фоне МАУ и у 66,7% пациентов – на фоне макроальбуминурии [26]. В более позднем исследовании I. Kostovska и соавт., было выявлено, что определение подокаликсина является более чувствительным и специфичным маркером раннего поражения почек при СД 2 по сравнению с А/Кр в разовой порции мочи: чувствительность – 73,3% и специфичность – 93,3% против чувствительности – 41,5% и специфичности – 90% ($p < 0,05$) соответственно [27]. Несмотря на имеющиеся многообещающие результаты использования нефрина и подокаликсина в качестве ранних маркеров ДН, данные белки не внесены в основные стандарты диагностики ХБП при СД. Необходимо проведение дальнейших исследований, подтверждающих опубликованные данные и определяющих более совершенные тест-системы, которые позволили бы в будущем использовать данные маркеры в широкой клинической практике [22].

Помимо нефрина и подокаликсина существуют и другие маркеры раннего поражения почек: моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, м-РНК синаптоподина, м-РНК CD2-ассоциированного белка, м-РНК альфа-актина-4 и др. В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих роль данных маркеров в ранней диагностике ДН [22].

Тактика ведения пациентов с СД 2 и ХБП: обзор имеющихся рекомендаций

В отечественных рекомендациях и в рекомендациях ADA выбор конкретных сахароснижающих препаратов (ССП) осуществляется на основании наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, ХБП, ожирения, а также на основании риска возникновения побочных эффектов препаратов и стоимости препаратов [7, 28]. В случае наличия ХБП у пациентов с СД 2 как в отечественных рекомендациях, так и в рекомендациях ADA необходимо рассмотреть возможность добавления к проводимой терапии нефропротективных ССП: ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и/или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) [7, 28]. При этом в рекомендациях ADA указывается, что добавление данных групп препаратов возможно в случае недостижения целевых показателей гликемии на фоне монотерапии метформинном.

Если на фоне проводимой двойной терапии (метформин + иНГЛТ-2 или арГПП-1) стабилизации гликемии не отмечается, целесообразно использовать комбинацию метформин + иНГЛТ-2 + арГПП-1. Если лечение комбинацией метформин + иНГЛТ-2 + арГПП-1 невозможно, то к двойной терапии необходимо добавление ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа – иДПП-4 (противопоказаны при одновременном назначении с арГПП-1) или базального инсулина, или, в последнюю очередь, производных сульфонилмочевины (ПСМ) с целью достижения целевых показателей гликемии [8, 28]. При этом от терапии иНГЛТ-2 стоит отказаться при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (кроме ипраглифлозина, который противопоказан при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); от терапии метформинном – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; от терапии арГПП-1 – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – для эксенатида и ликсисенатида, при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – для дулаглутида, лираглутида и семаглутида. Группами препаратов, которые могут использоваться у пациентов с СД 2 и ХБП вплоть до достижения ТПН, являются иДПП-4 и инсулины, однако по мере прогрессирования ХБП и снижения СКФ необходима редукция дозы инсулинов с целью предупреждения развития гипогликемий [7].

Отличительной особенностью ведения пациентов с СД 2 и ХБП, по данным клинических практических рекомендаций KDIGO 2020, является назначение комбинированной терапии метформин + иНГЛТ-2 в дебюте СД 2 и продолжение данной терапии вплоть до снижения СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Аналогично рекомендациям ADA, в KDIGO 2020 обсуждается возможность добавления арГПП-1 при недостижении целевых показателей глике-

мии на фоне комбинированной терапии. При противопоказаниях/непереносимости/невозможности назначения арГПП-1 рассматривается необходимость добавления к терапии иДПП-4 базального инсулина, ПСМ, что также согласуется с рекомендациями ADA [29].

Также в KDIGO 2020, в отличие от отечественных рекомендаций и ADA, детализируются принципы ведения пациентов, которые ранее получали ССП. Так, по данным KDIGO 2020, в случае, если пациент ранее получал ССП, не увеличивающие риск гипогликемических событий, то при выявлении ХБП целесообразно добавить иНГЛТ-2 к проводимой терапии без редукции доз препаратов (даже если пациент находится в индивидуальном целевом диапазоне гликемии). Если ранее пациент получал ССП, увеличивающие риск гипогликемий (ПСМ, инсулин), при диагностировании ХБП рекомендовано добавление к терапии иНГЛТ-2 с возможностью редукции доз инсулина и ПСМ при выявлении тенденции к резкому снижению гликемии [29].

Таким образом, суммируя данные имеющихся руководств по лечению пациентов с СД 2 и ХБП, основным и основополагающим принципом лечения данных пациентов является достижение целевых показателей гликемии путем добавления к терапии нефропротективных препаратов: иНГЛТ-2 и/или арГПП-1 [7, 8, 28, 29].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2: обзор опубликованных исследований

Нефропротекция на фоне терапии иНГЛТ-2 осуществляется за счет ингибирования НГЛТ-2 в S1 и S2 сегментах проксимальных канальцев почек. Ингибирование данных белков-переносчиков способствует нарушению реабсорбции натрия, глюкозы и воды в почках и увеличению глюкозурии и натрийуреза [30]. Натрийурез, в свою очередь, приводит к активации канальцево-клубочковой отрицательной обратной связи, сужению приносящей артериолы клубочков почек, снижению внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии (ключевых факторов развития и прогрессирования ХБП) [31].

Нефропротективные свойства иНГЛТ-2 подтверждаются рядом исследований. Исследование EMPA-REG OUTCOME показало, что терапия эмпаглифлозином приводила к 32% снижению риска возникновения ХБП и к 50% снижению риска развития ТПН у пациентов с СД 2 [32]. В исследовании DECLARE-TIMI на фоне терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо наблюдалось снижение риска прогрессирования ДН на 24% [33]. Аналогичным образом в исследовании CANVAS снижение альбуминурии на фоне терапии канаглифлозином по сравнению с плацебо отмечалось на 27%; снижение достижения конечной почечной точки – на 40% [34]. Несмотря на то что исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI продемонстрировали эффективность иНГЛТ-2 в отношении альбуминурии и прогрессирования ХБП, данные исследования были нацелены на оценку кардиопротекции и сердечно-сосудистой безопасности данных препаратов, в связи с чем пациенты с ХБП не были объектом активного исследования,

а достигнутые почечные результаты являлись вторичными конечными точками.

Первым крупномасштабным исследованием, оценивающим первичные почечные исходы пациентов с СД 2 и ХБП, являлось исследование CREDESCENCE. Исследование было досрочно завершено из-за своевременного достижения первичной конечной точки: на фоне терапии канаглифлозином отмечалось снижение макроальбуминурии, удвоения креатинина сыворотки, а также снижения риска смерти по причине заболевания почек на 34% через 42 нед наблюдения [35]. Вторым недавно опубликованным исследованием, оценивающим почечные исходы иНГЛТ-2 как у пациентов с СД 2, так и у пациентов без СД 2, являлось исследование DAPA-CKD. В исследовании было продемонстрировано, что терапия иНГЛТ-2 приводила к снижению первичной конечной точки на 39%. При этом нефропротективные свойства иНГЛТ-2 не зависели от уровня СКФ [36], что согласуется с данными исследования CREDESCENCE [35].

Опубликованные результаты этих исследований позволяют предположить возможность приема иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 и ХБП при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² из-за сохраняющегося нефропротективного эффекта несмотря на редукцию гипогликемического действия препаратов данной группы. Так, впервые в рекомендациях KDIGO 2020 обсуждается возможность использования иНГЛТ-2 при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² при хорошей переносимости препаратов [29]. Однако в настоящее время накоплено недостаточно исследований, доказывающих безопасность использования иНГЛТ-2 при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих нефропротективный эффект и безопасность терапии препаратами данной группы у пациентов с СД 2 и поздними стадиями ХБП.

Нефропротективные свойства арГПП-1: обзор опубликованных исследований

Нефропротективные свойства арГПП-1 осуществляются за счет гипогликемического, анорексигенного, гипотензивного, противовоспалительного, антиоксидантного эффектов препаратов данной группы [37]. Более того, нефропротекция арГПП-1 обусловлена снижением альбуминурии и реабсорбции натрия в почках посредством ингибирования активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и натрий-водородного обменника (NHE3). Также имеются данные, что арГПП-1 увеличивают жизнеспособность клеток проксимальных канальцев почек и предотвращают активацию процессов фиброза в ткани почек за счет подавления экспрессии профибротических факторов: фибронектина, коллагена 1-го типа и фактора некроза опухоли α [30, 37–39].

Первым крупным исследованием, подтвердившим нефропротективные свойства арГПП-1, являлось исследование LEADER, в котором терапия лираглутидом ассоциировалась со снижением почечных исходов на 22% [40]. В исследовании SUSTAIN-6 на фоне терапии семаглутидом по сравнению с плацебо отмечался более низкий

процент пациентов с впервые диагностированной ДН или прогрессирующей ДН: 3,8% против 6,1% соответственно [41]. Однако в исследовании PIONEER-6 семаглутид не влиял на функцию почек в группе пациентов со СКФ = 30–59 мл/мин/1,73 м², но хорошо переносился [42]. Эффекты дулаглутида в отношении нефропротекции были подтверждены в исследовании AWARD-7, в котором у пациентов с СД 2 и ХБП терапия дулаглутидом ассоциировалась с более медленным снижением СКФ по сравнению с инсулином гларгином. Снижение А/Кр было несколько большим у пациентов, получавших дулаглутид, однако статистической разницы выявлено не было. [43]. В исследовании ELIXA оценивались почечные исходы у пациентов с нормо- и микроальбуминурией при острым коронарным синдроме. В группе пациентов, получающих ликсисенатид, через 108 нед наблюдения отмечалось более медленное увеличение альбуминурии: среди пациентов, получающих ликсисенатид, А/Кр увеличилось на 24%; в группе пациентов, получающих плацебо, – на 34% [44]. Таким образом, нефропротекция является классовым эффектом арГПП-1, не зависящим от фармакокинетики препаратов.

Назначать арГПП-1 пациентам с СД 2 и ХБП целесообразнее в случае наличия противопоказаний к иНГЛТ-2 (инфекция мочевыводящих путей или СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). При этом арГПП-1 могут использоваться вплоть до развития ТПН [7, 8, 28]. Также основанием для добавления арГПП-1 к терапии «метформин + иНГЛТ-2» является недостижение гликемического контроля на фоне данной комбинации, в связи с тем, что иНГЛТ-2, в отличие от арГПП-1, обладают слабым гипогликемическим действием: иНГЛТ-2 снижают гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) в среднем на 0,8%, арГПП-1 – на 0,8–1,8% [7]. Более того, большинство пациентов с СД 2 и ХБП имеют установленные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, что определяет дополнительные показания к назначению арГПП-1, обладающих выраженными кардиопротективными свойствами [7, 28, 29].

Контроль гликемии у пациентов с СД 2 и ХБП

По мере прогрессирования ХБП и снижения СКФ увеличивается риск развития гипогликемических состояний. Это объясняется тем, что на фоне нефросклероза, с одной стороны, снижается синтез инсулиназы, фермента метаболизирующего инсулин, и, с другой стороны, снижается выведение инсулина и ССП почками [45]. Повышенный риск развития гипогликемий создает предпосылки для возникновения выраженных колебаний гликемии в течение суток, на фоне которых невозможна оценка истинного уровня HbA_{1c} [29]. Более того, на фоне ХБП имеется высокий риск развития уремии, ацидоза, анемии, снижения продолжительности жизни эритроцитов, гипертриглицеридемии, гиперурикемии, гипопроteinемии [45]. Все перечисленные факторы способствуют ложному завышению или занижению уровня HbA_{1c} и создают необходимость постоянного контроля уровня гликемии при помощи индивидуального глюкометра или системы суточного мониторинга глике-

мии (СМГ). По данным рекомендаций KDIGO 2020, предпочтение отдается СМГ в режиме реального времени, посредством которого возможно анализировать динамику гликемических показателей в течение суток, отслеживать тенденцию к снижению гликемии, выявлять скрытые гипогликемии и оценивать время нахождения в целевом диапазоне [29]. Таким образом, использование СМГ в режиме реального времени позволяет предотвращать развитие гипогликемических состояний. Кроме того, использование СМГ в сочетании с HbA_{1c} помогает более достоверно оценивать истинное состояние углеводного обмена и своевременно осуществлять коррекцию проводимой сахароснижающей терапии [45].

Нефропротективная и антигипертензивная терапия при СД 2 и ХБП

Все пациенты с наличием альбуминурии более 3 мг/ммоль и/или снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² даже в случае отсутствия артериальной гипертензии (АГ) должны получать терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина-2 (БРА) с целью нефропротекции [7, 8, 29].

Нефропротективный эффект иАПФ/БРА обусловлен блокированием РААС и расширением выносящей артериолы клубочков почек, что приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии и снижению альбуминурии. Учитывая тот факт, что иНГЛТ-2 способствуют сужению приносящей артериолы, а иАПФ/БРА расширяют выносящую артериолу, при одновременном назначении этих препаратов осуществляется двунаправленное потенцирование нефропротективного эффекта данных препаратов, в связи с чем всем пациентам с СД 2 и ХБП при отсутствии противопоказаний оправдано одновременное назначение иНГЛТ-2 и иАПФ/БРА [29].

Нефропротективные свойства блокаторов РААС были доказаны около 20 лет назад в таких крупных исследованиях, как HOPE и RENAAL. В исследовании HOPE терапия рамиприлом по сравнению с плацебо была ассоциирована со снижением А/Кр на 24% [46]. В исследовании RENAAL лозартан снижал альбуминурию на 35% [47]. Выраженность нефропротективного действия иАПФ и БРА оценивалась в метаанализе Y. Zhang и соавт., в котором терапия иАПФ была ассоциирована с увеличением нефропротекции в 1,85 раза, терапия БРА – в 1,4 раза по сравнению с плацебо [48]. Таким образом, иАПФ более существенно предотвращают прогрессированию ХБП, что также подтверждается результатами ранее опубликованных исследований [49, 50].

Несмотря на доказанную эффективность иАПФ в отношении нефропротекции, только у 40–50% пациентов на фоне терапии данными препаратами удается добиться снижения альбуминурии. Это объясняется неполным блокированием РААС из-за наличия альтернативных путей образования ангиотензина-2 на фоне терапии иАПФ [51]. Если на фоне терапии иАПФ не удается добиться снижения альбуминурии на 40–50% от исходного уровня, в таком случае целесообразно заменить иАПФ на БРА,

так как на фоне БРА осуществляется более полная блокада РААС. Комбинированная терапия иАПФ и БРА не рекомендована, так как одновременное назначение данных препаратов не превосходит по эффективности нефропротективное действие монотерапии иАПФ/БРА, но существенно увеличивает риск развития гиперкалиемии [29]. Так, по данным метаанализа Y. Zhang и соавт., комбинированная терапия иАПФ+БРА увеличивает риск развития гиперкалиемии в 6,43 раза по сравнению с терапией иАПФ и в 4,8 раза по сравнению с терапией БРА. При этом статистически значимой разницы в вероятности развития гиперкалиемии между иАПФ и БРА нет [48].

После инициирования терапии иАПФ/БРА пациентам с СД 2 и ХБП необходим контроль уровней калия и креатинина в крови в течение 2–4 нед после инициации терапии. В случае если на фоне проводимой терапии отмечается повышение уровня креатинина более чем на 30% от исходного уровня или развивается гиперкалиемия, необходимо снизить дозу иАПФ/БРА или отменить их [29].

Всем пациентам с СД 2 и ХБП, по данным ADA и отечественных алгоритмов, рекомендовано поддерживать уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. [7, 8]. В практических клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХБП и АГ от 2020 г. целевой уровень АД у пациентов с ХБП, СД 2 и АГ не должен превышать 120/80 мм рт. ст. [51]. По данным российских клинических рекомендаций по АГ, целевые показатели АД у пациентов с ХБП должны находиться в диапазоне 130–140/70–79 мм рт. ст. [52]. Таким образом, все пациенты с СД 2, ХБП и АГ уже на старте антигипертензивной терапии должны получать лечение несколькими группами препаратов с целью достижения целевых показателей АД. При этом предпочтение отдается комбинации иАПФ/БРА+блокатор кальциевых каналов (БКК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [52]. В случае недостижения целевых показателей АД возможна комбинация трех препаратов: иАПФ/БРА+БКК+диуретик. При наличии резистентной АГ, не поддающейся коррекции АД на фоне трех антигипертензивных препаратов, возможно добавление к терапии спиронолактона, β -адреноблокаторов или α -адреноблокаторов [7, 51, 52].

Назначая комбинированную антигипертензивную терапию пациентам с СД 2, ХБП и АГ, необходимо помнить, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² противопоказан спиронолактон, при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² противопоказаны тиазидные и тиазидоподобные диуретики, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² необходимо редуцировать дозу иАПФ/БРА в 2 раза и постоянно мониторировать уровень креатинина и калия в крови, при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² – следует отменять иАПФ/БРА. Таким образом, среди пациентов со СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² оправдана терапия БКК и/или петлевыми диуретиками [51, 52].

Также всем пациентам с СД 2 и ХБП необходима коррекция дислипидемии. По данным алгоритмов специализированной помощи больным СД, целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) устанавливается исходя из категории риска сердечно-сосудистых катастроф. В большинстве случаев, пациенты с СД 2 и ХБП

должны достигать уровень ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [7]. Несмотря на то что статины не являются нефропротективными препаратами, данные средства способны скорректировать дислипидемию, являющуюся фактором риска прогрессирования ХБП [53]. Кроме того, статины снижают риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и снижают смертность у пациентов с ХБП, что подтверждает необходимость назначения данных препаратов всем пациентам с СД 2, ХБП и дислипидемией [54, 55].

Ограничение белка как стратегия нефропротекции

Избыточное потребление белка является одним из факторов прогрессирования ХБП. Дело в том, что потребление белка более 1,0–1,2 г/кг/сут приводит к увеличению клубочковой фильтрации и развитию «гидравлического удара», запускающего процессы склероза клубочков почек и приводящего к прогрессивному снижению СКФ [56]. Так, по данным J. Jhee и соавт., избыточное потребление белка среди здоровых пациентов ассоциировано с увеличением риска развития гиперфильтрации в 3,5 раза и увеличением риска стремительного снижения СКФ (скорость снижения СКФ > 3 мл/мин/1,73 м² в год) в 1,3 раза [57]. Напротив, в метаанализе C. Rhee и соавт. ограничение потребления белка до 0,6–0,8 г/кг/сут по сравнению с высокобелковой диетой приводит к более низким темпам снижения СКФ и более низкому уровню фосфора и азота в крови [58]. Несмотря на то что ограничение белка менее 0,6 г/кг/сут ассоциировано с более выраженным замедлением прогрессирования ХБП по сравнению с потреблением белка в дозе 0,6–0,8 г/кг/сут, выраженное ограничение белка в рационе питания на поздних стадиях ХБП увеличивает вероятность развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) [59–61]. БЭН – состояние, развивающееся у пациентов на поздних стадиях ХБП, которое характеризуется прогрессирующей потерей энергии в организме в результате активного катаболического процесса на фоне уремии, хронического воспаления и недостаточного потребления белка [61]. Частота БЭН в России прогрессивно увеличивается начиная со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и составляет 4,2% при ХБП 3а–3б стадии, 21,3% – при ХБП 4-й стадии и 74,5% – при ХБП 5-й стадии [62].

Учитывая то, что избыточное потребление белка, равно как и БЭН, является фактором неблагоприятного прогноза, согласно отечественным алгоритмам и рекомендациям ADA, пациенты с СД 2 и ХБП должны ограничивать белок до 0,6–0,8 г/кг/сут [7, 8]. Отличительной особенностью рекомендаций KDIGO 2020 является ежедневный контроль суточного калоража, который должен соответствовать 30–35 ккал/кг/сут на фоне ограничения потребления белка до 0,8 г/кг/сут. Необходимость расчета суточного калоража является профилактикой развития БЭН [29].

Принципы немедикаментозного лечения пациентов с СД 2 и ХБП

Учитывая тот факт, что пациенты с СД 2 и ХБП часто имеют дислипидемию, АГ, гиперкалиемию, гиперфосфатемию и высокий риск развития БЭН, имеются трудности в назначении диетических рекомендаций данным пациентам. В настоящее время единственным руководством, прописывающим общие принципы немедикаментозного лечения пациентов с СД 2 и ХБП, являются рекомендации KDIGO 2020 [29]. Ключевым принципом немедикаментозного лечения пациентов в KDIGO 2020 является индивидуальный подход к выбору диетических ограничений. При этом все пациенты должны получать рациональное сбалансированное питание с повышенным потреблением овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов и ограниченным потреблением жирных сортов мяса, рафинированных углеводов, соли [29]. В индивидуальном порядке решается вопрос о необходимости ограничения продуктов с избыточным содержанием калия (бобовые, шпинат, курага, бананы и др.) при гиперкалиемии; с избыточным содержанием фосфора (копчености, полуфабрикаты, твердые сыры и др.) – при гиперфосфатемии; с избыточным содержанием пуриновых оснований (бобовые, щавель, мясные бульоны и др.) – при гиперурикемии [29]. Однако в настоящее время имеется ограниченное количество исследований, оценивающих принципы питания среди пациентов с СД 2 и ХБП. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, позволяющих стратифицировать основополагающие принципы немедикаментозного лечения данных пациентов.

Заключение

ДН является ведущим осложнением СД. Около половины пациентов с СД 2 имеют недиабетическое поражение почек. Следовательно, все пациенты с СД 2 должны регулярно обследоваться на предмет исключения ХБП. Скрининг ХБП должен включать в себя как оценку альбуминурии посредством определения А/Кр в разовой порции мочи, так и оценку почечной функции путем определения СКФ. В случае выявления ХБП все пациенты должны получать нефропротективную терапию (иАПФ/БРА) и ССП, обладающие нефропротективными свойствами (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1), а также адекватную терапию, направленную на компенсацию углеводного обмена и АД, коррекцию дислипидемии и массы тела. Одним из немаловажных аспектов в лечении пациентов с СД 2 и ХБП является немедикаментозное лечение – рациональное нормокалорийное питание с преимущественным ограничением легко усваиваемых углеводов, животных жиров, белка, соли. Таким образом, основной мерой предупреждения прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 является регулярный скрининг почечной функции и своевременное комплексное лечение данных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. *Nefrologiia*. 2012; 16 (1): 89–115. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115 (in Russian).]
- Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2020; 75 (1 Suppl. 1): A6–A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003
- Sui Z, Wang J, Cabrera C et al. Aetiology of chronic kidney disease and risk factors for disease progression in Chinese subjects: A single-centre retrospective study in Beijing. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25 (9): 714–22. DOI: 10.1111/nep.13714
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 160–9 DOI: 10.14341/DM9392 [Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zhelezniakova A.V. et al. Epidemiologiya khronicheskoi boleznii pochek v Rossiiskoi Federatsii po dannym Federal'nogo registra vzroslykh patsientov s sakharnym diabetom (2013–2016 gg.). *Sakharnyi diabet*. 2018; 21 (3): 160–9 DOI: 10.14341/DM9392 (in Russian).]
- Aboelnasr SM, Shaltout AK, Ramadan AlSheikh M et al. Diabetic kidney disease in patients newly diagnosed with type-2 diabetes mellitus: Incidence and associations. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020; 31 (1): 191–9. DOI: 10.4103/1319-2442.279940
- Sharma M, Parry MA, Jeelani H et al. Prevalence of Nondiabetic Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Clinicopathological Correlation: A Study from a Tertiary Care Center of Assam, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020; 31 (4): 831–9. DOI: 10.4103/1319-2442.292318
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2019. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (S1). DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Ministerstvo zdravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii, 2019. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22 (S1). DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Supplement 1): S135–S151. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S011>
- Glasscock RJ. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? *Curr Hypertens Rep* 2010; 12 (5): 364–8. DOI: 10.1007/s11906-010-0133-3
- Kyriakos Ioannou. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *Hormones* 2017; 16 (4): 351–61. DOI: 10.14310/horm.2002.1755
- Jun M, Ohkuma T, Zoungas S et al. Changes in Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes in Diabetes: Results From ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2018; 41 (1): 163–70. <https://doi.org/10.2337/dc17-1467>
- Heerspink H, Greene T, Tighiouart H et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2019; 7 (2): 128–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30314-0
- Koye D, Magliano D, Reid C et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72 (5): 653–61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364
- Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 33. DOI: 10.1186/s12933-019-0837-x
- Kume Sh, Araki Sh-I, Ugi S et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019; 10 (4): 1032–40. DOI: 10.1111/jdi.12977
- Bailey RA, Wang Y, Zhu V et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes* 2014; 7: 415. DOI: 10.1186/1756-0500-7-415
- Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *J Nephrol* 2020; 33 (1): 9–35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x
- Oliveira E, Cheung W, Toma K et al. Muscle wasting in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018; 33 (5): 789–98. DOI: 10.1007/s00467-017-3684-6
- Perkins BA et al. Detection of Renal Function Decline in Patients with Diabetes and Normal or Elevated GFR by Serial Measurements of Serum Cystatin C Concentration: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (5): 1404–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6766097/>
- Wang Y, Zhang J, Teng G et al. Comparison of Performance of Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate in Chinese Patients with Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Dis Markers* 2019; 2019: 4354061. DOI: 10.1155/2019/4354061
- Levin A, Stevens P, Bilous R et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidn int Suppl* 2013; 3: 126–50. DOI: 10.1038/kisup.2012.48
- Kravets I, Mallipattu S. The Role of Podocytes and Podocyte-Associated Biomarkers in Diagnosis and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Endocr Soc* 2020; 4 (4): bvaa029. DOI: 10.1210/jendso/bvaa029
- Jim B, Ghanta M, Qipo A et al. Dysregulated Nephron in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetes: A Cross Sectional Study. *PLoS One* 2012; 7 (5): e36041. DOI: 10.1371/journal.pone.0036041
- Wada Y, Abe M, Moritani H et al. Original Research: Potential of urinary nephrin as a biomarker reflecting podocyte dysfunction in various kidney disease models. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241 (16): 1865–76. DOI: 10.1177/1535370216651937
- Refaeli I, Hughes M, Ka-Wai Wong A et al. Distinct Functional Requirements for Podocalyxin in Immature and Mature Podocytes Reveal Mechanisms of Human Kidney Disease. *Sci Rep* 2020; 10: 9419. DOI: 10.1038/s41598-020-64907-3
- Hara M, Yamagata K, Tomino Y et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia* 2012; 55 (11): 2913–9. DOI: 10.1007/s00125-012-2661-7
- Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, Cekovska S et al. Role of urinary podocalyxin in early diagnosis of diabetic nephropathy. *Rom J Intern Med* 2020. DOI: 10.2478/rjim-2020-0023
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S98–S110. DOI: 10.2337/dc20-S009
- KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2020; 98 (4): 839–48. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
- Ninčević V, Omanović Kolarić T, Roguljić H et al. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (23): 5831. DOI: 10.3390/ijms20235831
- Diego Ennes G, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2020; 66 (Suppl. 1): s17–s24. DOI: 10.1590/1806-9282.66.s1.17
- De Vos LC, Hettige TS, Cooper ME. New Glucose-Lowering Agents for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: 149–57. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.01.002
- Wiviott S, Raz I, Bonaca M et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Mahaffey KW, Neal B et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation* 2018; 137 (4): 323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038/
- Perkovic V, Jardine MJ et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

37. Fioretto P, Frascati A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической болезни почек. Сахарный диабет. 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845 [Fioretto P, Frascati A. Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease. *Sakharnyi diabet.* 2018; 21 (5): 395–8. DOI: 10.14341/DM9845 (in Russian).]
38. Yin W, Xu S, Wang Z et al. Recombinant human GLP-1(rhGLP-1) alleviating renal tubulointestinal injury in diabetic STZ-induced rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495: 793–800. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.076
39. Muskiet MHA, Tonnejck L, Smits MM et al. GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 605–28. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123
40. Marso SP, Daniels GH et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
41. Marso S, Bain S, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
42. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
43. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 605–17. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9
44. Muskiet MHA, Tonnejck L, Huang Y et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: An exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 859–69. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
45. Лобанова К.Г., Северина А.С., Мартынов С.А. и др. Контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом на программном гемодиализе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 124–34. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352 [Lobanova K.G., Severina A.S., Martinov S.A. et al. Glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 124–134. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000352 (in Russian).]
46. Patel V, Panja S, Venkataraman A et al. The HOPE Study and MICRO-HOPE Sub-study effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *British J Diabet Vasc Dis* 2001; 1: 44–51.
47. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw de D et al. The RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Eng J Med* 2001; 345: 861–9.
48. Zhang Y, He D, Zhang W et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs* 2020; 80 (8): 797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3
49. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-Angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomised clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (5): 728–41.
50. Wu HY, Huang JW, Lin HJ et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008.
51. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int* 2020; 98 (4S): S1–S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
52. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (3): 3786 (in Russian).]
53. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020; 33 (3): 417–30. DOI: 10.1007/s40620-020-00707-2
54. Hwang SD, Kim K, Kim YJ et al. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (22): e20061. DOI: 10.1097/MD.00000000000020061
55. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
56. Ko G-J, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K et al. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JASN* 2020, 31 (8): 1667–79. DOI: 10.1681/ASN.2020010028
57. Jhee JH, Kee YK, Park S et al. High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35 (1): 98–106. DOI: 10.1093/ndt/gfz115
58. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 235–45. DOI: 10.1002/jcsm.12264
59. Metzger M, Yuan WL, Haymann JP et al. Association of a Low-Protein Diet With Slower Progression of CKD. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 105–14. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.08.010
60. Shah BV, Patel ZM. Role of low protein diet in management of different stages of chronic kidney disease – practical aspects. *BMC Nephrol* 2016; 17: 156. DOI: 10.1186/s12882-016-0360-1
61. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2020; 49: 202–11. DOI: 10.1159/000504240
62. Миловалов Л.Ю., Шилов Е.М., Лысенко Л.В. и др. Клинические рекомендации. «Питание больных на додиализных стадиях хронической болезни почек». Научное общество нефрологов России. Ассоциация нефрологов России. М., 2014. [Milovalov L.Yu., Shilov E.M., Lysenko L.V. et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Pitaniye bol'nykh na dodializnykh stadiakh khronicheskoi bolezni pochek. Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Moscow, 2014 (in Russian).*]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623
Tatiana Y. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

Лобанова Кристина Геннадьевна – ассистент, каф. эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Kristina G. Lobanova – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.12.2020



Сохраняя гармонию инкретинового эффекта*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218

Ключевая информация по безопасности

Кселевия® (ситаглиптин) **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; беременность, период грудного вскармливания; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; детский возраст до 18 лет; нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** почечная недостаточность; отсутствие риска на таблетке 100 мг и отсутствие дозировок 25 мг и 50 мг не позволяют обеспечить режим дозирования у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени; панкреатит (в случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием препарата). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, включавших панкреатит и реакции гиперчувствительности. Гипогликемию регистрировали при приеме препарата в сочетании с сульфаниламочевой (4,7 %–13,8 %) и инсулином (9,6 %). В монотерапии и при пострегистрационном наблюдении отмечались следующие нежелательные явления: часто — гипогликемия, головная боль, нечасто — головокружение, запор, зуд, частота не установлена — реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, интерстициальное заболевание легких, рвота, острый панкреатит, фатальный и нефатальный геморрагический и некротический панкреатит, ангионевротический отек, сыпь, крапивница, кожный васкулит, эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса — Джонсона, буллезный пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, артралгия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность. Также независимо от наличия связи с приемом ситаглиптина как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин, развивались инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит; нежелательные явления, развивавшиеся менее чем у 5 %, но частота которых была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой: остеоартроз и боль в конечностях. В 2 исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других антидиабетических препаратов, чаще, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином, развивались: гипогликемия, грипп, тошнота и рвота, вздутие живота, запор, периферические отеки, сонливость, диарея и сухость во рту. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса — Джонсона. Если подозревается развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Кселевия®, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета. **Буллезный пемфигоид.** У пациентов, принимавших ДПП-4 ингибиторы, сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего госпитализации. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием препарата Кселевия® и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

Дата последнего пересмотра: 01/2019

УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания «Берлин-Хем/А. Менарини» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Кселевия® ЛП-004456-101218.

DIAB-1279629-0003

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини»
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>