

молекул. Это их свойство не может быть объяснено снижением АД, так как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимавших гидропиридиновые БКК, проницаемость мембраны для макромолекул не изменяется при сопоставимых цифрах АД.

При диабетической нефропатии замедление темпов прогрессирования ХПН при назначении негидропиридиновых БКК сопоставимо с действием ингибиторов АКФ. Более того, при комбинированной терапии этих двух групп препаратов отмечается кумулятивный эффект.

Негидропиридиновые БКК существенно снижают смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, особенно при сочетанном применении с ингибиторами АКФ.

© В.А.Добронравов, 2000

В.А.Добронравов

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Санкт-Петербург

V.A.Dobronravov

DIABETIC NEPHROPATHY

Диабетическая нефропатия (ДН) в настоящее время стала одной из ведущих причин развития терминальной почечной недостаточности. Постоянный рост в последние 2 десятилетия пропорции диабетиков, нуждающихся в проведении диализа и трансплантации почек — весьма дорогостоящих видов терапии — можно назвать «тихой» эпидемией. По последним данным крупных почечных регистров, доля диабетиков среди всех больных, вновь поступающих в отделения диализа, составляет 18,6–41,7%. Общая же доля больных с сахарным диабетом (СД) среди всех больных с терминальной ХПН варьирует от 21,7 до 32,4%. Следует отметить, что увеличение количества диабетиков, нуждающихся в заместительной почечной терапии, в первую очередь, связано с ростом случаев развития почечной недостаточности у больных с СД типа 2. Причинами для этого являются как преобладание этой формы СД в популяции, так и увеличение продолжительности жизни и снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Распространенность ДН может существенно варьировать в различных регионах мира, составляя при СД типов 1 и 2 от 25 до 40% после 25–30-летнего течения болезни. По данным автора, в Санкт-Петербурге эти цифры составляют для больных с ДН в стадии постоянной протеинурии при СД типов 1 и 2, соответственно, 16% и 9,6% от общего количества диабетиков. Предполагается, что более низкая частота этой стадии ДН, особенно при инсулинонезависимом СД, связана с низкой продолжительностью жизни и высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Распространенность же микроальбуминурической стадии ДН составила 26,9% при СД типа 1 и 14,6% — при СД типа 2 среди больных с отсутствием протеинурии.

При сравнении естественного течения ДН сроки развития и темпы прогрессирования болезни при СД типа 1 и 2 оказались вполне сопоставимы. Результаты же определения сроков развития начальной ХПН от момента выявления протеинурии свидетельствуют о том, что эта стадия ДН при СД 2-го типа претерпевает даже более быструю эволюцию до почечной недостаточности.

Среди причин, связанных с развитием и прогрессированием ДН, рассматриваются целый ряд факторов. С развитием ДН связаны — качество метаболического контроля и определенная наследственная предрасположенность. Гипергликемия может оказывать влияние на почечную ткань через целый ряд механизмов — усиление метаболизма глюкозы по сорбитоловому пути, нарушение миоинозитолового пути и транспорта, повышение синтеза и накопление ди-

ацилглицерола, увеличение содержания в циркуляции и тканях продуктов неферментного гликозилирования белков и липопротеидов. Кроме того, гипергликемия может приводить к развитию гиперфильтрационных процессов в клубочке, что является важным фактором патогенеза ДН. Повышение концентрации глюкозы является необходимым, но недостаточным условием для развития нефропатии, что требует и определенной генетической детерминации. Существенное увеличение риска развития ранней (микроальбуминурической) стадии ДН можно определить в тех случаях, когда у родителей пациента с СД есть артериальная гипертензия (АГ) или серьезные сосудистые инциденты.

С дальнейшим прогрессированием ДН связано наличие АГ, которая практически всегда сопутствует развитию ДН у больных СД типа 1, но не имеет такого прогностического значения при СД типа 2, так как, по данным автора, АД является повышенным у 50–60% больных уже в дебюте болезни. Среди других предикторов развития протеинурической стадии ДН выделяются персистирующая микроальбуминурия (30–300 мг/сут), недостаточный контроль диабета, нарушения липидного спектра крови, курение, ожирение и др. Исследуя влияние большого количества клинических факторов на сроки развития различных стадий ДН при СД типов 1 и 2 с помощью мультивариантного регрессионного анализа, автору удалось выявить независимые предикторы, связанные с высоким риском развития и прогрессирования болезни (таблица).

Независимые факторы, влияющие на сроки развития различных стадий ДН

Типы СД	Микроальбуминурия	Протеинурия	ХПН
СД тип 1	АГ у родителей Курение	Мужской пол Ретинопатия Нейропатия ОХ/ЛПВП	Выраженность АГ Фосфат крови
СД тип 2	АГ у родителей ИМТ Выраженность ретинопатии Возраст	Выраженность АГ Выраженность ретинопатии	Мужской пол ИМТ Сроки развития протеинурии (от начала СД)

Стратегической задачей консервативной терапии ДН является замедление темпов прогрессирования с целью уменьшения количества случаев почечной недостаточности, требующей проведения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии. Это особенно актуально в современных условиях дефицита соответствующих медицинских и экономических ресурсов в регионе.

Основные лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании ДН. Они сводятся к снижению гломерулярной гиперфильтрации-гипертензии, уменьшению отрицательных эффектов гипергликемии, снижению мочевой экскреции белка, коррекции системного артериального давления, липидных нарушений. 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.

Одно из наиболее существенных мест в лечении ДН занимает базисная терапия ингибиторами ангиотензин I превращающего фермента (ИАПФ), позволяющая существенно замедлить прогрессирование ДН и снизить потребность в заместительной почечной терапии. В ряде случаев допол-

нительный эффект в отношении снижения протеинурии и замедления течения болезни может быть получен при комбинации ИАПФ с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов и терапии сулодексидом. Однако, как показал проведенный анализ, качество ведения 167 больных с ДН на амбулаторном этапе далеко от оптимального. Только у небольшой части больных (5–11%) лечение было начато своевременно, дозировки препаратов были достаточными, а степень коррекции АД удовлетворительной. Поэтому в ведении пациентов с ДН, начиная с ранних ее стадий, должны принимать участие нефрологи. Кроме того, проблема ДН требует решения целого ряда вопросов на уровне организации здравоохранения, включая обеспечение необходимыми препаратами и расширения возможностей заместительной почечной терапии.

© Коллектив авторов, 2000

С.И.Рябов, В.Н.Спиридонов, Е.Д.Суглобова, И.А.Ракитянская, Т.М.Бурова, М.М.Парастаева, И.М.Кузнецова, Э.Б.Лебедева, П.В.Гавриленков

ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербург

S.I.Ryabov, V.N.Spiridonov, E.D.Suglobova, I.A.Rakityanskaya, T.M.Burova, M.M.Parastaeva, I.M.Kuznetsova, E.B.Lebedeva, P.V.Gavrilencov

VARIANTS OF CORRECTION OF DISTURBANCES OF PHOSPHORO-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS ON REGULAR HEMODIALYSIS

Этиопатогенез. Большое количество осложнений, связанных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на хроническом гемодиализе, предопределяют увеличение внимания исследователей к этой проблеме. К указанным осложнениям относятся почечная остеопатия (ПО), кальцификация мягких тканей, сосудов, внутренних органов. Известно, что к 5 годам от начала лечения гемодиализом у всех больных выявляются рентгенологические признаки патологии костей. (Следует отметить, что рентгенологические признаки остеопороза появляются при потере костной массы более чем на 20%). В современной литературе, посвященной изучению нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХПН, выделяют 4 варианта ПО.

1. Высокообменная болезнь костей характеризуется увеличением количества остеобластов, остеокластов, площади остеоида, а также участков резорбции; фиброзом перитрабекулярного пространства и костного мозга.

2. При низкообменной остеомалиции имеет место значительное снижение обменных процессов в кости: уменьшение количества участков обновления, уменьшение клеточности костной ткани; увеличение объема остеоида вследствие нарушения минерализации.

3. Смешанная форма сочетает в себе признаки высокообменной болезни костей со снижением интенсивности процессов обновления кости и/или дефектной минерализацией.

4. Адинамическая болезнь костей (АБК) характеризуется нарушением не только минерализации (внеклеточный процесс), но и клеточно-опосредованного синтеза костного матрикса — близкое к нормальному соотношение между минерализованной и неминерализованной костной тканью сочетается с практической остановкой минерализации и синтеза остеоида.

Основным предиктором развития высокообменной болезни костей является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). В патогенезе последнего ведущую роль отводят гиперфос-

фатемии, гипокальциемии, гипокальцитриолемии. Согласно теории Бриккера и Златопольского, на фоне снижения клубочковой фильтрации в начальных стадиях ХПН вследствие транзиторного повышения уровня фосфатов в крови снижается концентрация ионизированного кальция (Ca_i), что вызывает повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). Последний уменьшает реабсорбцию фосфатов в почках и стимулирует синтез кальцитриола. В результате нормализуется уровень фосфатов и Ca_i крови, но при более высоких значениях ПТГ. По мере прогрессирования ХПН увеличивается задержка фосфатов и гиперфосфатемия становится постоянной. В исследованиях Родригеса доказано, что фосфаты являются достаточно сильным непосредственным [(независимым от концентрации в крови Ca_i и $1,25(OH)_2D_3$)] стимулятором синтеза ПТГ [4]. Механизм этого эффекта возможно обусловлен действием фосфатов на внутриклеточные рецепторы кальцитриола и изменением фосфолипидной структуры мембран паратиреоидцитов с нарушением трансмембранных токов Ca_i . Высокое содержание фосфатов в крови может индуцировать гипокальциемию за счет непосредственного связывания Ca_i . Кроме того, при высокой концентрации фосфатов подавляется активность 1α -гидроксилазы в клетках проксимальных извитых канальцев, что приводит к уменьшению синтеза $1,25(OH)_2D_3$.

Прогрессирование нефросклероза при ХПН усугубляет нарушение процессов гидроксилирования кальцитриола [$25(OH)D_3$] в 1-м положении, вследствие чего снижается продукция активной формы витамина D_3 (кальцитриола). В условиях дефицита $1,25(OH)_2D_3$ нарушаются всасывание Са в тонкой кишке и реабсорбция в почках, что приводит к гипокальциемии. Недостаток (Ca_i) крови является мощным стимулятором секреции ПТГ. Возрастание скорости секреции ПТГ нарушает процесс внутриклеточной деградаци ПТГ. Доказано, что при снижении уровня кальцитриола крови уменьшается количество кальциевых рецепторов на мембранах клеток паращитовидных желез у больных с уреимией. Таким образом, не только гипокальциемия, но и уменьшение количества кальциевых рецепторов в паращитовидных железах (ПЩЖ) приводит к увеличению секреции ПТГ. Значительное увеличение матричной РНК ПТГ в условиях гипокальциемии свидетельствует о влиянии уровня Ca_i плазмы на процессы синтеза ПТГ. Как показано в работах последних лет, активации синтеза ПТГ способствует также недостаток кальцитриола и специфических внутриклеточных рецепторов к кальцитриолу при уремии. Это обусловлено нарушением механизма отрицательной обратной связи ПТГ — кальцитриол, заключающейся (в физиологических условиях) в подавлении транскрипции мРНК ПТГ гормоном рецепторным комплексом (кальцитриол — специфический внутриклеточный рецептор).

До сих пор окончательно не установлена роль кальцитонина в патогенезе ВГПТ при ХПН. Являясь функциональным антагонистом ПТГ, кальцитонин через воздействие на специфические рецепторы наружной мембраны остеокластов подавляет их активность, снижая, таким образом, скорость резорбции кости. По содержанию указанных гормонов в сыворотке крови всех пациентов условно делят на две группы: первая — с нормальным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ), высокими значениями кальцитонина и «более низкими» значениями ПТГ; вторая — с высоким уровнем ЩФ, ПТГ и низкими значениями кальцитонина. Эти данные свидетельствуют о существовании механизма отрицательной обратной связи между ПТГ и кальцитонином, реализующемся, по всей видимости, опосредованно через концентрацию Са крови.

Исследования *in vivo* на крысах показали, что выраженный метаболический ацидоз вызывает значительное увеличение уровня ПТГ при нормальных значениях Ca_i . У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, тяжесть