

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: НОВЫЕ МИШЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ



© Н.П. Трубицына*, Н.В. Зайцева, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — социально значимое заболевание, которое по темпу роста распространенности приобретает характер неинфекционной эпидемии. Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее частых осложнений СД2. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют у 40–50% пациентов с СД2. Считается, что в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2 лежат три группы факторов: метаболические, гемодинамические, а также факторы воспаления и фиброза. Препараты, применяемые в настоящее время у пациентов с ХБП и СД2, в первую очередь направлены на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, а на процессы воспаления и фиброза воздействуют лишь косвенно. Гиперактивация минералокортикоидных рецепторов (МКР) рассматривается в качестве одного из основных пусковых механизмов повреждения органов-мишеней у пациентов с СД2 за счет потенцирования воспаления и фиброза. Разработка и изучение препаратов из нового класса селективных нестероидных антагонистов МКР (АМКР) направлены на получение доказательств положительных эффектов от блокирования данного патофизиологического пути развития ХБП и преодоление недостатков, характерных для стероидных АМКР. Таким образом, патологическая гиперактивация МКР с развитием воспаления и фиброза у пациентов с ХБП на фоне СД2 представляется перспективной терапевтической мишенью для реализации таргетной кардионефропротективной терапии новыми лекарственными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; воспаление; фиброз; нестероидные селективные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: NEW TARGETS OF MEDICINE ACTION

© Natalia P. Trubitsyna*, Natalia V. Zaitseva, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is socially important disease, becoming non-infectious epidemic due to increasing prevalence. Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common diabetic complications. Kidney injury signs and/or estimated glomerular filtration rate (eGFR) decrease are seen in 40–50% of patients with DM2. Three groups of factors are considered to be the basis of CKD development and progression in DM2: metabolic, hemodynamic, inflammation and fibrosis. Existing drugs that are used in patients with CKD and DM2 first of all target hemodynamic and metabolic disturbances, but their action against inflammation and fibrosis is indirect. Hyperactivation of mineralocorticoid receptors (MR) is considered as one of the main trigger factors of end-organ damage in patients with DM2 due to inflammation and fibrosis. Development of selective nonsteroidal MR antagonists (MRA) as a new class of medications is directed to demonstrate positive effects from blocking this pathophysiological pathway of CKD development and overcome the steroidal MRAs' shortcomings. Hence pathophysiological hyperactivation of MR with subsequent inflammation and fibrosis in patients with CKD in DM2 is considered a promising therapeutic target for the new drugs with cardioneuroprotective effect.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; chronic kidney disease; inflammation; fibrosis; non-steroid selective mineralocorticoid receptors antagonists

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — социально значимое заболевание, приобретающее характер неинфекционной эпидемии по темпу роста распространенности.

По данным IDF (International Diabetes Federation; Международная федерация диабета), распространенность СД2 увеличивается с каждым годом. При этом с ростом распространенности СД2 увеличивается число связанных с ним осложнений, в частности хронической болезни почек (ХБП) [1].

ХБП является одним из наиболее частых осложнений СД2 [2]. По данным литературы, признаки повреждения

почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют у 40–50% пациентов с СД [3]. ХБП является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний и смертности, повышающим СС риски, а на фоне СД2 эти риски многократно увеличиваются [4]. Так, стандартизированная 10-летняя смертность от СС-причин у пациентов с ХБП и СД2 может быть в ~3 раза выше, чем у пациентов только с СД2 [5].

По данным Федерального регистра СД, на 01.01.2021 распространенность ХБП среди пациентов с СД2 составила 18,4%, уступив лишь диабетической нейропатии

(24,4%). При этом истинная частота встречаемости ХБП на фоне СД2 может недооцениваться, поскольку в регистре фиксируются только верифицированные диагнозы [2]. Так, фактическая распространенность ХБП среди пациентов с СД2 может достигать >40% по данным различных популяционных и контрольно-эпидемиологических исследований в мире и в РФ [6, 7].

С целью скрининга ХБП ведущие руководства рекомендуют проведение ежегодной оценки расчетной СКФ (рСКФ) и альбуминурии (АУ) у всех пациентов с СД2. Данный подход призван повысить выявляемость ХБП на ранних стадиях и способствовать своевременному назначению или коррекции терапии [8–10].

Современные руководства рекомендуют использование многофакторной терапевтической стратегии у пациентов с ХБП на фоне СД2 с целью замедления прогрессирования заболевания и снижения риска развития СС-событий [3, 11]. Изучение патофизиологических аспектов прогрессирования ХБП формирует субстрат для поиска потенциальных терапевтических мишеней, а также разработки и внедрения в практику новых лекарственных препаратов [12, 13].

Считается, что в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2 лежат три группы взаимосвязанных нарушений: метаболических, гемодинамических, а также процессы воспаления и фиброза [12]. Существующие препараты, применяемые у пациентов с ХБП и СД2, в первую очередь направлены на коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, а на воспаление и фиброз воздействуют лишь опосредованно (рис. 1). Таким образом, патофизиологический путь воспаления и фиброза у пациентов с ХБП представляется интересным в плане реализации таргетной терапии новыми лекарственными препаратами [12, 13].

РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП

Основу гемодинамических нарушений в развитии ХБП составляют внутриклубочковая гипертензия и внутриклубочковая гиперфильтрация, а также системная гипертензия, в основе патогенеза которых лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Активация локальных РААС вносит основной вклад в повреждение органов-мишеней, а увеличение уровня ангиотензина II сопровождается дисфункцией эндотелия, оксидативным стрессом и перманентной воспалительной реакцией с выбросом цитокинов. В свою очередь, избыточная стимуляция альдостероном минералокортикоидных рецепторов (МКР) эндотелиальных и гладкомышечных клеток активирует вялотекущее воспаление сосудистой стенки, усугубляя атеросклеротический процесс и повреждение органов [3].

До настоящего времени золотым стандартом терапии ХБП у пациентов с СД2 являлись препараты, блокирующие РААС, к которым относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Они вошли в практику терапии ХБП более 30 лет назад благодаря тому, что в значительной степени снижали темпы прогрессирования ХБП [13]. Эти препараты воздействуют на классические патогенетические механизмы поражения почек — системную и внутриклубочковую гипертензию. Однако наряду с этим препараты из данных групп, согласно данным ряда метаанализов, не позволяли снижать риски СС-исходов при применении у пациентов с СД и ХБП [14, 15]. Так, по данным метаанализа, опубликованного за авторством F. Shunap и соавт., иАПФ и БРА не продемонстрировали снижения частоты развития СС-событий (комбинированная точка: стенокардия,

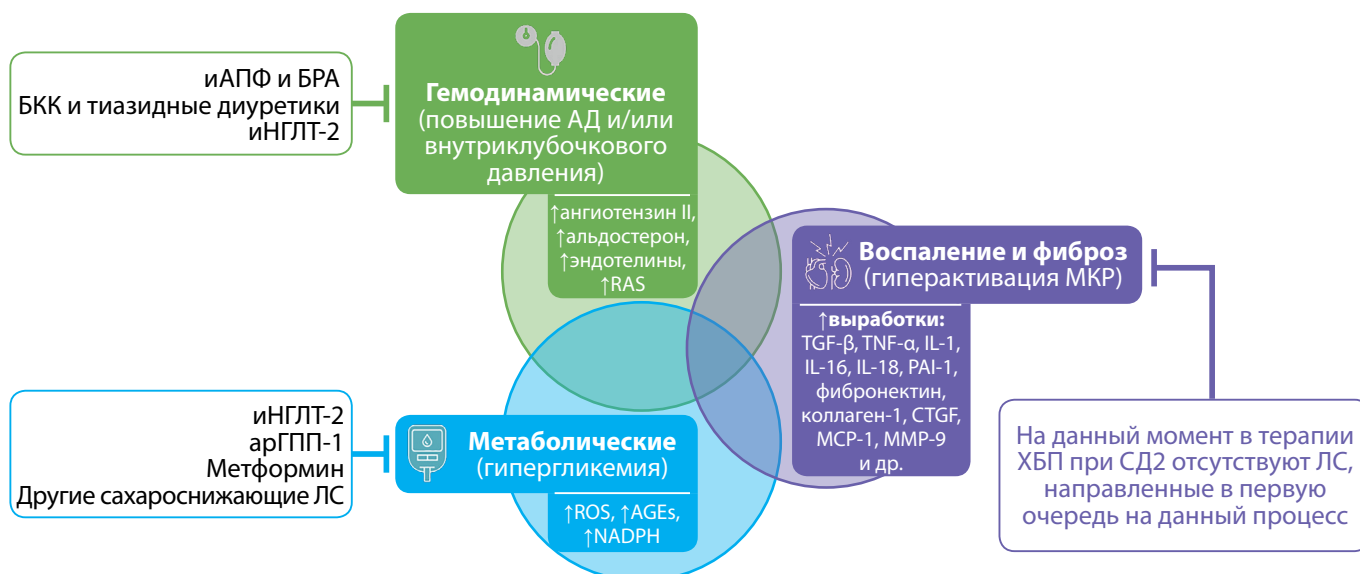


Рисунок 1. Процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования хронической болезни почек на фоне сахарного диабета 2 типа, и группы лекарственных препаратов, воздействующие на данные патологические пути в качестве основного/первичного механизма действия.

иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; RAS — ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС); арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ЛС — лекарственные средства; ROS — reactive oxygen species (активные формы кислорода); AGEs — конечные продукты гликирования; NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (никотинамидадениндинуклеотидфосфат); МКР — минералокортикоидные рецепторы; TGF-β — transforming growth factor β (трансформирующий фактор роста β); TNF-α — transforming growth factor α (Фактор некроза опухоли α); IL-1 — interleukin-1 (интерлейкин 1); IL-16 — interleukin-16 (интерлейкин 16); IL-18 — interleukin-18 (интерлейкин 18); PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1 (ингибитор активатора плазминогена 1); CTGF — connective tissue growth factor (фактор роста соединительной ткани); MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1); MMP-9 — matrix metalloproteinase 9 (матриксная металлопротеиназа 9).

фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность (СН) и смерть от СС-причин) в популяции пациентов с СД и ХБП [14].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) при применении на фоне стандартной терапии иАПФ или БРА в своих регистрационных исследованиях продемонстрировали дополнительный кардио-нефропротективный эффект [16–18]. Это может являться результатом наличия у иНГЛТ-2 отличной терапевтической мишени, что обуславливает их воздействие в первую очередь на гемодинамические и метаболические пути поражения при ХБП. Несмотря на простой механизм действия, иНГЛТ-2 воздействуют на ряд важнейших механизмов. Снижение уровня гликемии происходит благодаря экскреции глюкозы с мочой, что приводит к потере калорий и, как следствие, способствует умеренному снижению массы тела (преимущественно за счет висцерального жира). Глюкозурия приводит к осмотическому диурезу и снижению АД (без участия симпатической нервной системы). Кроме того, происходят уменьшение внутрисосудистого объема и снижение пост- и преднагрузки на миокард [19, 20].

В настоящее время большое внимание уделяется потенциальным прямым почечным эффектам ингибирования НГЛТ-2. иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию натрия в проксимальном канальце и увеличивают его концентрацию в толстой части петли Генле и в области *macula densa*, что в дальнейшем способствует уменьшению гиперfiltrации и снижению активности локальной РААС и внутриклубочкового давления [21–23]. Данные метаанализов крупных рандомизированных клинических исследований, таких как DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, подтвердили сердечно-сосудистую безопасность и снижение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (*major adverse cardiovascular events* — MACE) на фоне терапии иНГЛТ-2 пациентов с СД2. Доказанный нефропротективный эффект в сочетании с СС-безопасностью делает представителей этого класса препаратов приоритетными в использовании в качестве сахароснижающих у пациентов с СД2 и ХБП, так как они позволяют не только улучшать гликемический контроль, а влиять на долгосрочный прогноз пациентов [16, 20].

Все эти преимущества изложены во многих консенсусных документах по управлению гипергликемией у больных СД2, где основной линией звучит, что иНГЛТ-2 рекомендуется использовать с целью снижения госпитализаций вследствие ХСН, MACE и СС-смерти, а также с целью замедления прогрессирования ХБП у пациентов с СД2 [21–23].

Важные позиции в лечении СД2 и потенциальном влиянии на гемодинамические и метаболические пути патогенеза ХБП также занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В целом ряде масштабных исследований (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, EXSCEL) продемонстрировано их преимущество в снижении риска реальных исходов в сравнении с плацебо. арГПП-1 обладают нефропротективными свойствами благодаря антиоксидантному эффекту, уменьшению эндотелиальной дисфункции, усилению натрийуреза и диуреза [24].

Безусловно, комбинация этих двух классов препаратов в настоящее время рассматривается как одна из перспективных у пациентов с СД2 с патологией почек.

Однако, несмотря на положительный эффект от блокады РААС и применения инновационных сахароснижающих препаратов, сохраняется значительный остаточный риск развития почечных и СС-событий, что обуславливает необходимость поиска терапевтических агентов, направленных на отличные патофизиологические процессы развития ХБП, в частности, на воспаление и фиброз [12, 13].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП

Воспаление и фиброз, наравне с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, лежат в основе развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. При этом гипергликемия является важной, но не единственной причиной развития воспалительных процессов в органах-мишенях [12]. Одним из основных триггеров развития воспаления и фиброза у пациентов с ХБП на фоне СД2 является гиперактивация МКР как на локальном уровне (в том числе, в почках и сердце), так и системно (рис. 2) [12, 25, 26].

МКР представляет собой лиганд-индуцируемый фактор транскрипции, который, связываясь с лигандом, способен контролировать экспрессию множества генов, приводя к соответствующим клиническим эффектам [27]. Одним из основных лигандов МКР в организме человека выступает альдостерон — стероидный гормон, вырабатываемый главным образом в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников. За последние 30 лет существенно расширилось понимание роли альдостерона и МКР в регуляции физиологических и вовлеченности в патологические процессы [28, 29].

В почках основной «точкой приложения» альдостерона являются дистальные почечные канальцы, где альдостерон как физиологический регулятор солевого и водного баланса увеличивает реабсорбцию ионов натрия в обмен на ионы калия и водорода [28]. Однако эффекты альдостерона не ограничиваются почками, что обусловлено локализацией МКР не только в эпителиальных клетках канальцев, но и в неэпителиальных клетках, к которым относятся клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, фибробласты, адипоциты, макрофаги. Вследствие локализации МКР в различных органах и тканях альдостерон оказывается вовлеченным в поддержание гомеостаза и регуляцию большого количества разнообразных биологических процессов (принимает участие в регуляции воспалительных и репаративных процессов, стимулирует выработку цитокинов, хемотаксис и адгезию клеток воспаления, активирует макрофаги в ответ на тканевое повреждение), что делает МКР-сигнальный путь ценным объектом для продолжающихся фундаментальных научных исследований [28, 30].

В настоящий момент альдостерон при различных патологических состояниях (СД, сердечно-сосудистые заболевания), действуя опосредованно через МКР, представляется одним из факторов, запускающих процессы воспаления и фиброза, которые в первую очередь поражают почки и сердце [31]. Гиперактивация МКР, которая может происходить в патологических условиях (в том числе у пациентов с ХБП и СД2), способна усиливать экспрессию профибротических и провоспалительных генов, приводя к увеличению продукции медиаторов воспаления



Рисунок 2. Схематичное изображение патофизиологического пути развития воспаления и фиброза у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа вследствие гиперактивации минералокортикоидных рецепторов.

и фиброза (рис. 2): повышение продукции ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), который ингибирует фибринолитическую систему и активирует латентные факторы роста, увеличение выработки трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) — мощного стимулятора синтеза коллагена и блокатора активности матриксных металлопротеиназ, увеличение продукции фибронектина, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, образование свободных радикалов кислорода и перекиси водорода, повышение активности эндотелина-1 с последующей вазоконстрикцией [27, 32, 33].

Среди причин гиперактивации МКР у пациентов с СД2 выделяют как повышенную выработку лигандов рецептора (альдостерона и кортизола), так и увеличение количества самих МКР. Так, у пациентов с резко повышенной альбуминурией оценка уровня экспрессии МКР в почках показала ее увеличение в 5 раз, что также сопровождалось многократным увеличением ряда медиаторов воспаления: моноцитарного хемотаксического протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) — в 7 раз; TGF- β — в 3 раза; ИЛ-6 (interleukin-6, IL-6 мРНК) — в 2 раза [34, 35].

Эффекты антагонистов МКР (АМКР) в отношении уменьшения воспаления и фиброза в органах-мишенях были подтверждены во многих доклинических исследованиях на животных с индуцированным поражением сердца и почек [36, 37]. Было показано, что альдостерон играет независимую роль в развитии гипертонической болезни почек и повреждении сосудов, приводящих к фиброзу миокарда и почек, и усугубляет гломерулосклероз, приводящий к тяжелой протеинурии, тогда как блокада эффектов альдостерона уменьшала эти патологические процессы. Кардионефропротективный эффект АМКР был наглядно продемонстрирован с помощью гистологического анализа образцов почечной и сердечной тканей. Так, у животных с индуцированным поражением органов-мишеней блокирование МКР характеризовалось менее выраженными фиброзными, дегенеративными изменениями в сердце, а также менее выраженными тубулоинтерстициальными изменениями и гломерулярным склерозом в почках [31, 36].

Применение АМКР также характеризовалось снижением экспрессии цитокинов, стимулирующих развитие фиброза и воспаления [37].

Альдостерон, как известно, является компонентом РААС. Попытки уменьшения эффектов альдостерона путем блокады системы РААС на более высоком уровне с помощью иАПФ или БРА могут приводить к неполному подавлению выработки альдостерона и недостаточному снижению его уровня в сыворотке крови — «феномен выхода/ускользания альдостерона» [38, 39]. Этот феномен может развиваться при длительном применении иАПФ, которые перестают стабильно контролировать концентрацию альдостерона ввиду активации АПФ-независимых путей синтеза ангиотензина II (АII). Эффект «ускользания альдостерона» присущ и препаратам из группы БРА [38, 39]. Помимо АII-зависимого синтеза альдостерона, в организме имеются другие вторичные АII-независимые стимуляторы синтеза альдостерона, к которым относятся эндотелин, антидиуретический гормон, калий, катехоламины, кортикотропин, лептин и др. [30]. Помимо этого, гиперактивация МКР при патологических состояниях может происходить независимо от альдостерона на фоне гипергликемии, оксидативного стресса, избыточной солевой нагрузки, а патофизиологические эффекты МКР могут также усиливаться вследствие повышения образования самих рецепторов [31, 40, 41].

БЛОКАДА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК НАПРАВЛЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Гиперактивированные МКР представляют интерес в качестве потенциальной мишени для лечения, а их блокада является одним из важнейших направлений для торможения темпов прогрессирования ХБП [40]. Так, по данным двух метаанализов 2014-го и 2020-го годов, применение стероидных АМКР (спиронолактон, эплеренон) в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА у пациентов с ХБП характеризовалось уменьшением протеинурии и замедлением темпов снижения рСКФ. Однако авторами была отмечена высокая степень гетерогенности наблюдаемых терапевтических эффектов в исследованиях, включенных

в метаанализы [41, 42]. Кроме того, возможности активно-го внедрения стероидных АМКР в практику для терапии ХБП ограничены высоким риском развития осложнений, главным образом гиперкалиемии. В ряде метаанализов относительный риск развития гиперкалиемии на фоне добавления стероидных АМКР к блокаторам РААС возрастал в 3–4,3 раза по сравнению с монотерапией иАПФ или БРА у пациентов с ХБП [43, 44]. Высокая вероятность развития нежелательных явлений со стороны половой системы на фоне стероидных АМКР (спиронолактон) также оказывает негативное влияние на применение данных препаратов на практике и приверженность пациентов к лечению. К числу данных нежелательных явлений относятся: гинекомастия и импотенция у мужчин, а также нарушение менструального цикла у женщин. Возможность их развития обусловлена неселективным действием спиронолактона, который может выступать в качестве антагониста андрогеновых и агониста прогестероновых рецепторов [35, 45].

Разработка препаратов из нового класса селективных нестероидных АМКР нацелена на преодоление барьеров, характерных для стероидных АМКР, и получение надежных доказательств о наличии положительных клинических эффектов от блокирования патофизиологического пути поражения почек и сердца, реализующегося через гиперактивацию МКР, у пациентов с ХБП и СД2 [35]. Учитывая недостатки зарегистрированных стероидных АМКР, при разработке нестероидных АМКР исследователи ориентировались на необходимость наличия у них таких характеристик, как селективность в отношении блокирования МКР, меньшее влияние на электролитный гомеостаз (в частности, концентрацию калия в крови) и высокую эффективность блокирования МКР [45]. В то время как доказательная база стероидных АМКР при ХБП на фоне СД2 ограничена небольшими непродолжительными исследованиями — в двух недавно завершившихся крупнейших рандомизированных клинических исследованиях III фазы (>13 000 пациентов) были получены доказательства эффектов первого нестероидного АМКР в отношении кардионефропротекции и улучшения долгосрочного прогноза при благоприятном профиле безопасности в широкой популяции пациентов с ХБП и СД2 [31, 46–48]. Вследствие явных молекулярных отличий, разницы в механизмах блокирования МКР и, что самое главное, разницы в клинических эффектах стероидные и нестероидные АМКР сейчас рассматриваются как два разных класса препаратов [11, 49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция понимания механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ХБП на фоне СД2, определяет необходимость реализации многофакторной терапевтической стратегии [3, 11]. У пациентов с ХБП и СД2 в качестве основных драйверов развития и прогрессирования ХБП выступают три группы факторов: гемодинамические, метаболические, а также факторы воспаления и фиброза. Современная терапия направлена преимущественно на контроль первых двух групп факторов, а причины, приводящие к повышению синтеза медиаторов воспаления и фиброза, до сих пор остаются вне основного терапевтического воздействия [25, 33]. Гиперактивация МКР рассматривается в качестве одного из факторов повреждения органов-мишеней у пациентов с СД2 за счет потенцирования воспаления и фиброза [25, 35]. В свете этого целесообразными видятся поиск и внедрение в практику лекарственных препаратов, нацеленных на блокирование МКР и обладающих кардионефропротективным эффектом у пациентов с ХБП и СД2. Только объединяя терапевтические стратегии по контролю всех патофизиологических факторов, появляется возможность максимально эффективно влиять на долгосрочный прогноз у пациентов с ХБП и СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Конфликт интересов. Шамхалова М.Ш. — лектор и участник экспертного совета компании «Байер» и других фармацевтических компаний. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С. декларируют отсутствие потенциального и явного конфликта интересов, связанного с публикацией.

Участие авторов. Трубицына Н.П. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание и редактирование текста рукописи; Зайцева Н.В. — сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи; Северина А.С. — сбор и анализ материала, редактирование текста рукописи; Шамхалова М.Ш. — концепция, редактирование текста, утверждение финального варианта рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. International Diabetes Federation; 2021. Доступно по: <https://diabetesatlas.org/>. Ссылка активна на 23.11.2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204–221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(Suppl 4):S1–S115.
4. 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. — Т. 21. — №3. — С. 160–169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160–169. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>.

5. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-308. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070718>.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями в 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №25. — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
7. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;30;1:15018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>.
8. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2021;99(1):34-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
9. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — Приложение 1. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
11. American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 1;45(Suppl 1):S175-S184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>.
12. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving residual risk of renal and cardiovascular outcomes in dkd: review of pathophysiology, mechanisms and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>.
13. Naaman SC, Bakris GL. Slowing diabetic kidney disease progression: where do we stand today? Chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Arlington (VA): American Diabetes Association*. 2021;p:28-40. doi: <https://doi.org/10.2337/db20211-28>.
14. Shunan F, Jiqing Y, Xue D. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients with diabetes and overt nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2018;19(4):1470320318803495. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320318803495>.
15. Wang K, Hu J, Luo T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(3):768-779. doi: <https://doi.org/10.1159/000489913>.
16. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 475–491. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SI, Popov ST. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475-491. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-282. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz290>.
19. Демидова Т.Ю., Алексеева Я.Г. Метаболические и гемодинамические эффекты нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа ипраглифлозина при лечении сахарного диабета 2-го типа // *Атмосфера. Новости кардиологии*. — 2020. — Т. 1. — С. 38-47. [Demidova TYu, Alekseeva YaG. Metabolic and hemodynamic effects of new SGLT2 inhibitor ipragliflozin in patients with type 2 diabetes. *Atmosphere. Novosti kardiologii*. 2020;1:38-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2076-4189-2020-12203>.
20. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешнйазов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №5. — С. 71-80. [Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (5):71-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>.
21. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
22. Radholm K, Wu JH, Wong MG. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes — a systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;140:118-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.027>.
23. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT-2 inhibitors. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(5):27. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0992-6>.
24. Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 56-64. [Shamhalova MS, Sklyanik IA, Shestakova MV. Nephroprotective potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):56-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12286>.
25. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. Caramelli D, ed. *Hypertension*. 2015;65(2):257-263. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04488>.
26. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014;4(3):965-94. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130044>.
27. Nakamura T, Girerd S, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.004>.
28. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: from Hans Selye to the present. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209-216. doi: <https://doi.org/10.1159/000515622>.
29. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:63-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.006>.
30. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.007>.
31. Rossing P. Clinical perspective — evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int. Suppl*. 2022;12, 27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.005>.
32. Qiao Y-C, Chen Y-L, Pan Y-H, et al. Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6583. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006583>.
33. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>.
34. Quinkler M, Zehnder D, Eardley KS, et al. Increased expression of mineralocorticoid effector mechanisms in kidney biopsies of patients with heavy proteinuria. *Circulation*. 2005;112(10):1435-43. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539122>.

35. Kolkhof P, Joseph A, Kintscher U. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders — New perspectives for combination therapy. *Pharmacol Res.* 2021;172:105859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105859>.
36. Grune J, Beyhoff N, Smeir E. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension.* 2018;71(4):599-608. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360>.
37. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(1):69-78. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000091>.
38. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol.* 1981;91(3):457-465. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0910457>.
39. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):486-492. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0575>.
40. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol.* 2022;179(13):3220-3234. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15747>.
41. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4>.
42. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub3>.
43. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):542-51. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04750908>.
44. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>.
45. Bauersachs J, Butler J, Sandner P. Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2017;243. doi: https://doi.org/10.1007/164_2017_24.
46. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
47. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. doi: [10.1056/NEJMoa2025845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845).
48. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. doi: [10.1056/NEJMoa2110956](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956).
49. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365-376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>.
50. Pitt B, Kober L, Ponikowski P. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2453-2463. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehb187>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трубицына Наталья Петровна**, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova st., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: trubicina@mail.ru

Зайцева Наталья Владиславовна, к.м.н., в.н.с. [Natalia V. Zaitseva, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>; eLibrary SPIN: 8894-8815; e-mail: nata.zaec@gmail.com

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 492-498. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):492-498. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>