

М.В. Шестакова,
Л.А. Чугунова,
М.Ш. Шамхалова
ФГУ Эндокринологический
научный центр, Москва

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ПРОРЫВЫ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Контакты: Марина Владимировна Шестакова nephro@endocrincentr.ru

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у 20—45% больных сахарным диабетом. Наиболее важными факторами риска развития этого осложнения являются гипергликемия, артериальная гипертония и дислипидемия. Профилактика развития ДН заключается в максимально адекватном контроле гликемии (уровень HbA1c < 7%). Однако в процессе прогрессирования диабетического поражения почек контроль АД приобретает первостепенное значение. Целевой уровень АД, необходимый для предупреждения прогрессирования патологии почек, зависит от стадии почечной недостаточности и уровня протеинурии и не превышает 130/80 мм рт. ст. В настоящее время препаратами первого выбора, обладающими наибольшей нефропротективной активностью как при диабетическом, так и при недиабетическом поражении почек, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). Достичь целевого уровня АД и стойко его удерживать с помощью монотерапии удается крайне редко. Поэтому оправдано назначение комбинированной антигипертензивной терапии: добавление к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы (РАС) диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция. Возможно, эффективной окажется комбинация ИАПФ и БРА, позволяющая полностью заблокировать активность РАС. Однако этот вопрос пока еще остается открытым. Ответ на него будет получен после завершения проводимых в настоящее время рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: факторы риска диабетической нефропатии, микроальбуминурия, ангиотензин II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

DIABETIC NEPHROPATHY: BREAKTHROUGHS IN DIAGNOSIS, PREVENTION, AND TREATMENT

M.V. Shestakova, L.A. Chugunova, M.Sh. Shamkhalova
Endocrinology Research Center, Moscow

Diabetic nephropathy (DN) develops in 20—45% of the patients with diabetes mellitus. Hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia are the most important risk factors of this complication. The prevention of DN is to make an adequate glycemia (the level of HbA1c < 7%) monitoring. However, blood pressure (BP) monitoring in the progression of diabetic renal lesion is assuming paramount importance. The target BP level required to prevent the progression of renal diseases depends on the stage of renal failure and the level of proteinuria and should not be greater than 130/80 mm Hg. In both diabetic and nondiabetic renal lesions, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptors blockers (ARB) are currently first-line agents that show the highest nephroprotective activity. It can be extremely rare to achieve the target BP level and maintain it by monotherapy. Therefore the use of combined antihypertensive therapy (addition of diuretics, beta-blockers, and calcium antagonists to renin-angiotensin blockers) is warranted. The combination of ACEI and ARB, which can completely block the activity of the renin-angiotensin system, is conceivable to be effective. However, this question has remained open so far. An answer to it will be given after on-going randomized clinical trials are completed.

Key words: risk factors of diabetic nephropathy, microalbuminuria, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

Первые описания патологии почек при СД уходят в далекое прошлое. Однако эти описания носили казуистический характер, поскольку продолжительность жизни при СД была чрезвычайно мала вследствие высокой смертности от кетоацидотической комы. Редко кто из больных «сахарной болезнью» доживал до выраженных клинических проявлений диабетической нефропатии.

Ситуация резко изменилась 80 лет назад, когда канадские хирурги F.G. Banting и С.Н. Best совместно с биохимиком J.B. Collip осуществили прорыв в лечении СД, выделив из поджелудочной железы животных инсулин, пригодный для лечения СД у людей. С этого времени постепенно стала меняться структура осложнений СД: острые кетоацидотические состояния, частота которых составляла до 90% в начале XX века, уступили место поздним сосудистым осложнениям — микро- и макроангиопатиям, частота которых в настоящее время достигает 50—70%.

Во всем мире ДН и развившаяся вследствие нее ХПН являются лидирующей причиной смертности больных СД 1-го типа. У больных СД 2-го типа ДН стоит на втором месте среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. В США и Японии ДН вышла на 1-е место по потребности в заместительной почечной терапии среди всех заболеваний почек (35—45%), отеснив на 2—3-ю позицию такие первично почечные заболевания, как гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек и др. В странах Европы «эпидемия» ДН носит менее угрожающий характер, но ее распространенность стойко удерживается на уровне 20—25%. В России вопросы оказания помощи больным СД на стадии терминальной ХПН стоят чрезвычайно остро. По данным Государственного регистра больных СД на 2004 г., только 20 из 89 регионов и областей России хотя бы отчасти обеспечивают больных СД экстракорпоральными методами терапии почечной недостаточности: гемодиализом, реже — перитонеальным диализом, в единичных центрах — трансплантацией почки. По данным Российского регистра больных с ХПН на 2002 г., около 7% диализных мест по России заняты больными СД, хотя реальная потребность в диализной терапии у этой категории больных не уступает таковой в развитых странах Европы [1].

Диагностика ДН

Для диагностики ДН применяются достаточно простые методы измерения фильтрационной и выделительной функции почек. Для уточнения

стадии поражения почек при СД достаточно определить следующие показатели:

- наличие микроальбуминурии (МАУ; экскреция альбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/сут);
- наличие протеинурии (экскреция альбумина с мочой более 300 мг/сут или содержание белка в моче более 0,5 г/сут);
- концентрация креатинина и мочевины сыворотки крови;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Первые два показателя характеризуют проницаемость почечного фильтра, вторые два отражают фильтрационную функцию почек.

Согласно последним рекомендациям международного общества нефрологов (NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines 2002), выделяют 5 стадий, характеризующих фильтрационную функцию почек (табл. 1). Необходимо учитывать, что все значения СКФ не являются абсолютными величинами, а приведены к стандартной поверхности тела (1,73 м²) по специальным номограммам.

Определив вышеуказанные критерии, мы можем точно установить стадию поражения почек при СД, однако не можем прогнозировать темпы прогрессирования ДН, т.е. насколько быстро будут снижаться фильтрационная функция почек и развиваться терминальная ХПН, требующая лечения диализом.

Факторы прогрессирования ДН

Основными факторами, приводящими к быстрому прогрессированию патологии почек при СД, являются неудовлетворительный контроль углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина — HbA1c — более 7,5%), артериальная гипертензия (АГ; АД > 130/80 мм рт. ст.), дислипидемия (содержание холестерина липопротеидов низкой плотности — ЛПНП — более 3,0 ммоль/л, триглицеридов — ТГ — более 1,7 ммоль/л) [2]. Эти данные были подтверждены результатами многоцентровых широкомасштабных исследований DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial; 1993), UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study; 1998), MRFIT (The

Таблица 1. Стадии хронического заболевания почек по уровню СКФ

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73м ²
1	Нормальный уровень или повышение СКФ	>90
2	Легкое снижение СКФ	60—89
3	Умеренное снижение СКФ	30—59
4	Выраженное снижение СКФ	15—29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

Таблица 2. *Относительный риск прогрессирования микроальбуминурии до протеинурии при СД 1-го и 2-го типа*

Фактор	СД 1-го типа	СД 2-го типа
HbA _{1c} > 8%	4,4	3,4
Систолическое АД > 130 мм рт. ст.	3,4	3,1
Общий холестерин > 4,8 ммоль/л	Недостаточно	2,8

Multiple Risk Factor Intervention Trial; 1993). Петроспективное исследование, проведенное в Эндокринологическом научном центре, проанализировавшее динамику заболевания и сосудистых осложнений диабета у 290 больных СД 1-го и 2-го типа в период с 1990 г по 2005 г., также показало, что вышеуказанные факторы являются ведущими факторами риска быстрого прогрессирования ДН (табл. 2, 3) [3].

С помощью методик многомерного моделирования с привлечением значительного количества клиничко-лабораторных показателей нам удалось подтвердить значимость основных факторов риска развития сосудистых осложнений и определить силу их влияния в терминах относительного риска (ОР). Так, неудовлетворительный контроль гликемии, соответствующий уровню HbA_{1c} > 8%, повышал относительный риск развития МАУ при обоих типах СД приблизительно в 3 раза, а риск прогрессирования МАУ до стадии протеинурии — в 3,4—4,4 раза при СД 1-го и 2-го типа соответственно [3].

Роль АГ в развитии и прогрессировании ДН при СД 1-го и 2-го типа не вызывает сомнений. Исследование MRFIT убедительно продемонстрировало, что повышение уровня АД более 130/85 мм рт. ст. сопровождается увеличением ОР развития патологии почек в 2—3 раза. В нашем исследовании повышение систолического АД > 130 мм рт. ст. приводило к ускорению развития протеинурии в 3,4 раза при СД 1-го типа и в 3,1 раза при СД 2-го типа [4].

Роль дислипидемии в развитии патологии почек в целом стала интенсивно обсуждаться в конце 1980-х годов, а при СД — в конце 1990-х годов. Согласно гипотезе о «нефротоксическом» действии липидов гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангии. Мезангиальные клетки связывают и окисляют ЛПНП, что стимулирует пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Помимо этого фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаваясь в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности [5]. Так, в исследовании М.-А. Gall и соавт. [6] даже умеренное повышение содержания холестерина в сыворотке крови сопровождалось увеличением ОР развития ДН в 1,48 раза. В нашем исследовании обнаружено, что риск развития МАУ и ее прогрессирования до стадии протеинурии определяется не только высоким уровнем холестерина сыворотки крови, но и гипертриглицеридемией, превышающей 1,7 ммоль/л [3].

Дополнительными факторами риска развития МАУ и протеинурии при СД 1-го типа является ранний возраст дебюта заболевания (младше 15 лет), что, вероятно, связано с патологическим воздействием на почки гормональной перестройки организма во время пубертата (активная секреция гормона роста, половых гормонов) и худшей компенсацией метаболических нарушений в этот период. Дополнительными факторами риска развития почечной патологии при СД 2-го типа яв-

Таблица 3. *Относительный риск (ОР) развития ХПН у больных СД 1 и 2-го типа*

Фактор	СД 1-го типа	ОР	Фактор	СД 2-го типа	ОР
Систолическое АД > 130 мм рт. ст.		5,0	Систолическое АД > 130 мм рт. ст.		4,5
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л		2,8	ТГ ≥ 1,7 ммоль/л		4,9
Уровень гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 115 г/л у женщин		3,3	Уровень гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 115 г/л у женщин		5,3
Курение		1,6	Мужской пол		2,0
			Наследственная отягощенность по АГ		3,8
			Суточная протеинурия более 2 г		6,7

ляются мужской пол (увеличение риска в 1,8 раза) и наличие выраженной диабетической ретинопатии. По данным нашего исследования, основными факторами прогрессирования ДН до стадии ХПН при СД 1-го и 2-го типов являлись нарастающая тяжесть АГ (ОР 5,0 и 4,5 соответственно), гипертриглицеридемии (ОР 2,8 и 4,9) и анемии (ОР 3,3 и 5,3 соответственно) [3].

Роль анемии как фактора прогрессирования сосудистых осложнений стала обсуждаться не так давно, между тем анемия, развившаяся как следствие поражения почек, одновременно является мощнейшим фактором прогрессирования сосудистой патологии при СД. Наличие анемии ускоряет развитие диабетической ретинопатии, нейропатии и самой нефропатии. Так, в исследовании RENAAL (The Reduction of Endpoints in Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) было показано, что у больных СД 2-го типа выраженность анемии явилась фактором риска удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной ХПН и смерти больных.

Лечение ДН:

блокада локально-почечного ангиотензина II

Воистину революционным открытием явилось обнаружение сверхвысокой активности локально почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при СД. Установлено, что почечная концентрация ангиотензина II в тысячу раз превышает его содержание в плазме. РАС является ключевой системой, задействованной как в формировании самой АГ, так и в развитии патологии почек. Известные эффекты ангиотензина II в почках представлены на схеме.

В этой связи становится очевидным, что блокада локально-почечного ангиотензина II является реальным средством «защиты почки» и торможения процессов прогрессирования почечной недостаточности. На современном этапе в клинической практике используют две группы препаратов, блокирующих РАС и локально-почечную активность ангиотензина II: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и селективные антагонисты рецепторов

ангиотензина типа 1 (блокаторы рецепторов к ангиотензину — БРА). ИАПФ блокируют образование ангиотензина II из ангиотензина I путем инактивации ангиотензинпревращающего фермента; напротив, БРА не препятствуют образованию ангиотензина II, но блокируют те рецепторы, через которые он осуществляет свое патологическое воздействие.

Максимальный нефропротективный эффект этих групп препаратов отмечается у больных СД с ДН. ВОЗ и Международное общество гипертензии (ISH), а также Объединенный национальный комитет по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного АД (The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, США) в своих рекомендациях от 2003 г. (JNC 7) единодушно признали, что ИАПФ и БРА являются препаратами первого выбора для лечения и предупреждения прогрессирования диабетической патологии почек.

Эффективность ИАПФ, используемых в клинической практике около 30 лет в качестве нефропротекторов при диабетическом и недиабетическом поражении почек, изучена достаточно детально. На сегодня имеются неопровержимые данные многочисленных клинических рандоми-

Патологическое воздействие ангиотензина II в почках



зированных исследований, доказавших высокую нефропротективную активность ИАПФ при СД: UKPDS с использованием каптоприла, MICROHOPE (The Microalbuminuria Cardiovascular Renal Outcomes — The Heart Outcomes Prevention Evaluation substudy) с использованием рамиприла, BENEDICT (The BERgamo Nephrologic Diabetic Complications Trial) с использованием трандолаприла. Эффективность БРА (относительно новой группы препаратов, блокирующих РАС) продолжает изучаться в настоящее время. Уже получены убедительные данные о высокой нефропротективной активности ирбесартана в исследованиях IRMA-2 (The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria) и IDNT (The Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial), лозартана (RENAAL), валсартана (MARVAL — The MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan study) и телмисартана (DETAIL — The Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril study; TRENDY — The Telmisartan versus Ramipril in renal ENDothelium DYsfunction trial). Продолжаются новые исследования с применением препаратов этой группы.

Вышеперечисленные исследования позволяют сделать следующие выводы:

- средствами первой линии выбора для нефропротекции являются препараты, способные блокировать эффекты внутрипочечного ангиотензина II;
- эффективность нефропротекции определяется длительностью блокады почечного ангиотензина II, в связи с чем рекомендуется максимально раннее назначение указанных препаратов — т.е. в фазу еще сохранной почечной функции;
- развитие почечной недостаточности не является противопоказанием для назначения ИАПФ и БРА при возможности обеспечения постоянного контроля уровня креатинина и калия крови;
- постоянный прием этих препаратов при условии их хорошей переносимости и отсутст-

вия эффекта ускользания позволяет продлить додиализный период жизни больных дополнительно на 5—7 лет.

Заключение

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что наиболее важным компонентом в лечении нефрологических больных является адекватный контроль гипергликемии и АД. В процессе прогрессирования диабетического поражения почек контроль АД приобретает первостепенное значение. Целевой уровень АД, необходимый для предупреждения прогрессирования патологии почек, зависит от стадии почечной недостаточности и уровня протеинурии и не превышает 130/80 мм рт. ст. В настоящее время препаратами первого выбора, обладающими наибольшей нефропротективной активностью как при диабетическом, так и при недиабетическом поражении почек, являются ИАПФ и БРА. Достичь целевого уровня АД и стойко его удерживать с помощью монотерапии удается крайне редко. Поэтому оправдано назначение комбинированной антигипертензивной терапии: добавление к блокаторам РАС диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция. Возможно, эффективной окажется комбинация ИАПФ и БРА, позволяющая полностью заблокировать активность ренин-ангиотензиновой системы. Однако этот вопрос пока еще остается открытым. Ответ на него будет получен после завершения проводимых в настоящее время рандомизированных клинических исследований.

Учитывая, что ДН развивается вследствие взаимодействия нескольких факторов (гипергликемия, гипертония, дислипидемия, анемия), профилактика и лечение этого осложнения не могут основываться на коррекции только одного из этих факторов. Поэтому полипрагмазия в лечении ДН оправдана и необходима. Только при одновременном контроле этих факторов риска можно достичь успеха и предупредить развитие и прогрессирование такого тяжелого сосудистого осложнения, как ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. Сахарный диабет 2001;(3):2—4.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005;54:1615—25.
3. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А., Дедов И.И. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер арх 2006;78(5):60—4.
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the multiple risk factor intervention trial. Prev Med 1986;15:254—73.
5. Moorhead J.F. Lipids in the pathogenesis of kidney disease. Am J Kidney Dis 1991;27(5 Suppl. 1):65—70.
6. Gall M.-A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.-H. Risk factors for the development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective observational study. BMJ 1997;314:783—2.