

Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении

М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова, И.И. Дедов

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

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 носили казуистический характер, поскольку продолжительность жизни при СД была чрезвычайно мала вследствие высокой смертности от кетоацидотических ком. 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 типа. У больных СД 2 типа ДН стоит на втором месте среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. В США и Японии ДН вышла на первое место по потребности в заместительной почечной терапии среди всех заболеваний почек (35-45%), оттеснив на вторую-третью позицию такие первично почечные заболевания, как гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек и др. В странах Европы «эпидемия» ДН носит менее угрожающий характер, но 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 развитым странам Европы (рис. 1).

От первого морфологического описания ДН, данного американскими патологоанатомами Киммельстилем

и Вильсоном в 1936 г., и до настоящих дней произошли воистину революционные изменения в понимании механизмов развития, диагностике и лечении ДН.

В России первая классификация стадий развития ДН была предложена в 1974 г. проф. В.Р. Клячко, являвшимся зав. отделением диабета Института эндокринологии и химии гормонов (ныне Эндокринологический научный центр) АМН СССР. Согласно этой классификации, выделяли 3 стадии ДН: пренефротическую (появление следовой или транзиторной протеинурии), нефротическую (появление стойкой протеинурии с сохраненной азотвыделительной функцией почек) и нефросклеротическую (развитие хронической почечной недостаточности). На тот период эта классификация полностью соответствовала представлениям о поэтапности развития ДН, заставляя врачей не пропустить первые лабораторные признаки патологии почек. Однако механизмы развития ДН в то время не были изучены и соответственно, не был разработан алгоритм действий для предупреждения прогрессирования ДН. Только с 80-х годов XX века стали появляться первые работы, раскрывающие патофизиологические механизмы формирования патологии почек при диабете. «Прорывным» моментом в понимании патогенеза ДН явилось открытие американскими нефрологами В.М. Brenner и соавт. (1982) феномена *гиперфилтрации и внутриклубочковой гипертензии*. Именно этот механизм активизируется при воздействии хронической гипергликемии, вызывая внач

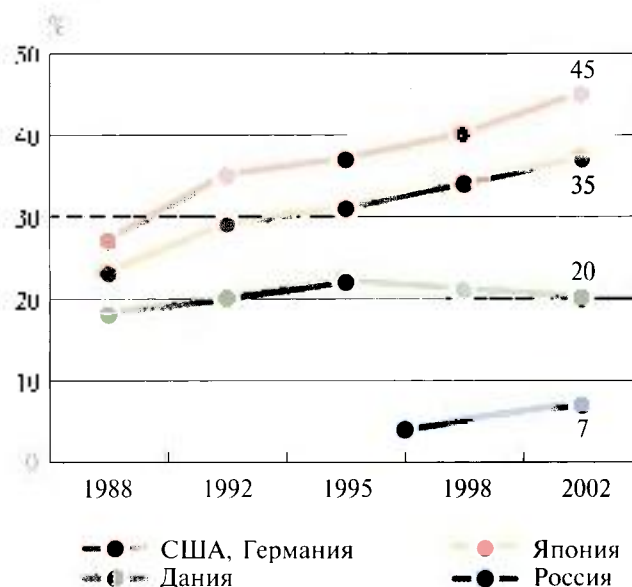


Рис. 1. Диабетическая нефропатия в структуре диализной службы мира.

ле функциональные, а затем структурные изменения почечной ткани. Совокупность функциональных и структурных изменений в почках, протекающих клинически «безмолвно», приводит к появлению первого доклинического маркера ДН — **микроальбуминурии** — экскреции альбумина с мочой, превышающей нормальные значения (30 мг/сут), но не выявляемой при рутинном анализе мочи. Заслуга открытия феномена микроальбуминурии принадлежит датскому исследователю С.Е. Mogensen (1983). Среди отечественных авторов первым доказал существование «латентной» стадии ДН акад. РАМН А.С. Ефимов (1989). Стандартизация метода выявления микроальбуминурии как самого раннего маркера ДН явилась новой вехой в диагностике диабетического поражения почек. Только теперь стало возможным задолго до появления протеинурии прогнозировать развитие клинической стадии ДН с точностью до 90%.

Следующим 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 (Anderson S., 1997). Аналогичная активность локальных РАС обнаружена при СД в ткани сердца и эндотелии сосудов. Механизмы патогенного действия ангиотензина II при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках ангиотензин II вызывает развитие внутриклубочковой гипертензии, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца активизирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда провоцирует развитие атеромы.

Открытие описанных патологических воздействий ангиотензина II при СД позволило вплотную подойти к **методам профилактики и лечения ДН** и других сосудистых осложнений. В настоящее время не вызывает сомнений, что для профилактики сосудистых осложнений СД в целом и ДН в частности необходимо заблокировать высокую активность ангиотензина II. Имеется 2 группы препаратов, способных нейтрализовать гиперактивность РАС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). В 1993 г. E.J. Lewis и соавт. провели первое рандомизированное клиническое исследование, убедительно продемонстрировавшее нефропротективную роль иАПФ каптоприла у больных СД 1 типа с выраженной протеинурией и умеренной ХПН. Лечение каптоприлом в течение 4 лет привело к двукратному уменьшению скорости прогрессирования ХПН и двукратному снижению потребности в лечении гемодиализом, в отличие от больных, получавших пла-

цебо. В этом исследовании впервые было обращено внимание на то, что нефропротективный эффект каптоприла не зависел от его гипотензивного эффекта, а являлся самостоятельным специфическим действием препарата. Именно это исследование у больных с ДН положило начало гипотезе об «универсальном» нефропротективном действии препаратов из группы иАПФ. В дальнейшем были получены подтверждения нефропротективной активности препаратов из группы БРА: исследования RENAAL (препарат лозартан), IRMA-2 и IDNT (препарат ирбесартан), DETAIL (препарат телмисартан). Учитывая полученные результаты, препараты из группы **иАПФ и БРА вошли во все Европейские, Американские и Российские рекомендации как препараты первого ряда выбора для лечения ДН при СД 1 и 2 типов**. Эти препараты, назначенные на стадии микроальбуминурии, предупреждают дальнейшее прогрессирование ДН, а назначенные на стадии ХПН продлевают додиализный период дополнительно на 5-6 лет.

Практически одновременно с активизацией научных разработок в области ДН, имевшей место за рубежом, в России в конце 80-х годов под эгидой Эндокринологического научного центра РАМН (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), клиники нефрологии (дир. — акад. РАМН Н.А. Мухин) и кафедры патологической анатомии (зав. — акад. РАН и РАМН М.А. Пальцев) ММА им. И.М. Сеченова была сформирована научная группа по изучению механизмов развития, прогрессирования и морфологических проявлений ДН, а с 1995 г. эта группа вошла в состав референс-отделения «Диабетическая нефропатия» (зав. — проф. М.В. Шестакова) ЭНЦ РАМН. Работа отделения является неотъемлемой частью выполнения Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет», принятой правительством РФ в 1996 г. (с 2002 г. ставшей подпрограммой ФЦП «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»). Данное отделение координирует научно-организационную работу в области ДН по всей России. Задачами отделения являются научные разработки в изучении механизмов развития, методологии лечения и профилактики ДН, а также их активная пропаганда и внедрение в регионах России. В 2000 г. Минздравом РФ была утверждена новая классификация стадий развития ДН, учитывавшая современные научные результаты, полученные как за рубежом, так и в России (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2000).

Современная классификация ДН, принятая в России

- Стадия микроальбуминурии
- Стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек
- Стадия хронической почечной недостаточности

Эта классификация побуждает врачей к активному поиску клинически «немой» стадии ДН — микроальбуминурии. Диагностика этой стадии крайне важна, поскольку только на этом этапе возможно остановить прогрессирование патологии почек и предупредить развитие ХПН. Еще недавно (в 2002 г.) метод определения микроальбуминурии был внедрен лишь в 40% регионов России (М.В. Шестакова и соавт., 2002). Теперь же благодаря работе Центра и выполнению ФЦП «Сахарный диабет» этот метод доступен больным более чем в 70% регионов России (по данным Госрегистра СД от 2004 г.).

Детальное обследование больных СД 1 и 2 типа в отделении «Диабетической нефропатии» ЭНЦ РАМН позволило выявить четкие факторы риска развития этого осложнения. Так, неудовлетворительная компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} > 8\%$) повышает риск развития микроальбуминурии в 3 раза, а протеинурии — в 4 раза; наличие артериальной гипертензии ($AD > 130/80$ мм рт. ст.) повышает риск развития протеинурии в 3 раза, а ХПН — в 5 раз. Впервые показано, что анемия ($Hb < 130$ г/л для мужчин и < 115 г/л для женщин) является самостоятельным фактором риска развития ХПН у больных СД, повышая этот риск в 3-5 раз (Л.В. Кошель, 2005).

Изучение *генетической предрасположенности* к развитию ДН, проведенное отделением нефропатии ЭНЦ РАМН совместно с генетической лабораторией ГосНИИ «Генетика» (зав. — проф. В.В. Носиков), показало, что формирование патологии почек при СД 1 типа сцеплено с полиморфизмом *генов АПФ* (DD-полиморфизм предрасполагает, II-полиморфизм предохраняет от развития ДН) и *НО-синтазы* (4a/4b полиморфизм предрасполагает, 4b/4b предохраняет от развития ДН) (М.В. Шестакова и соавт., 2002). Эта генетическая сцепленность играет важную роль в процессе первичного развития ДН, но исчезает при прогрессировании нефропатии от стадии протеинурии до стадии ХПН. На этом этапе на первое место среди причин развития терминальной стадии ХПН выходит не тщательность компенсации углеводного обмена и не генетическая предрасположенность к патологии почек, а *качество контроля уровня АД*. По данным ЭНЦ РАМН, наблюдение за пациентами СД 1 типа в течение 15 лет показало, что при неудовлетворительном контроле АД ($> 145/95$ мм рт. ст.) темп снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составлял > 11 мл/мин в год, что приводило к развитию ХПН в среднем через 7-10 лет от начала протеинурии. В то же время при поддержании все годы нормального уровня АД ($< 125/83$ мм рт. ст.) темп снижения СКФ не превышал 1,5 мл/мин в год, что сохраняло фильтрационную функцию почек в норме (О.К. Викулова, 2003) (рис. 2).

Причинами столь бурного прогрессирования ДН при неудовлетворительном контроле АД и неконтро-

лируемой гипергликемии является дисфункция эндотелия сосудов, изучением которой в отделении «Диабетической нефропатии» занимаются на протяжении последних 10 лет (И.И. Дедов и соавт., 2001). Показано, что при нарастании степени артериальной гипертензии происходит необратимое нарушение вазомоторной, адгезивной и других функций эндотелия, что сопровождается не только прогрессированием ДН, но и присоединением тяжелой кардиальной патологии (с формированием так называемого «кардиоренального синдрома») (М.В. Шестакова и соавт., 2005). В рамках этого синдрома у больных СД 1 типа частота развития ИБС составляет 13% на стадии микроальбуминурии, 33% на стадии протеинурии и 53% на стадии ХПН. Кардиальная патология при СД может протекать скрыто, бессимптомно, поэтому при наличии признаков ДН (микроальбуминурии, протеинурии или ХПН) необходимо ее активное выявление с применением специальных методов обследования.

Немалой заслугой отделения «Диабетической нефропатии» ЭНЦ РАМН является пропаганда назначения иАПФ или БРА для лечения и профилактики ДН, начиная с самых ранних стадий поражения почек. Многолетний опыт применения этих препаратов позволил увеличить додиализный период, проходящий от момента появления протеинурии до наступления терминальной ХПН, от 5-7 лет (в начале 80-х годов) до 12-15 лет в 2003-2005 гг. Этот опыт распространился практически на все регионы России, где иАПФ на стадии протеинурии теперь назначаются в 100% случаев (Шестакова М.В. и соавт., 2001).

Наиболее острой проблемой в России остается оказание медицинской помощи больным СД на терминальной стадии ХПН, нуждающимся в заместительной почечной терапии. В 2001 г. на базе ЭНЦ РАМН было создано *отделение гемодиализа для больных СД*

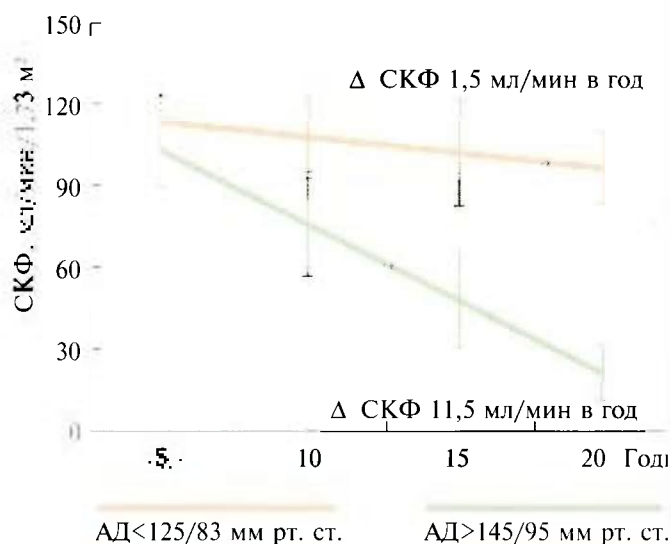


Рис. 2. Прогрессирование ХПН при СД 1 типа в зависимости от качества контроля АД. (По данным ЭНЦ РАМН).

Приоритетной задачей создания данного отделения является разработка методологии комплексного лечения больных СД программным гемодиализом с целью увеличения продолжительности и качества жизни больных СД с тХПН и подготовки к трансплантации почки. Эта работа ведется совместно с Московским городским нефрологическим центром (зав. — проф. Н.А. Томилина). В результате совместной работы впервые в России предложены алгоритмы выбора и показания к началу экстракорпоральной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ) у больных СД I и II типа, а также предложен метод комплексного обследования и лечения указанных больных с учетом особенностей компенсации углеводного обмена, показателей фосфорно-кальциевого обмена, коррекции почечной анемии, сердечно-сосудистых и других осложнений (М.В. Шестакова и соавт., 2004).

Лечение больных СД с терминальной стадией ХПН требует колоссальных затрат. В США стоимость лечения 1 больного на гемодиализе составляет 40-45 тыс. \$ в год. В то же время, используя ту же сумму денег, возможно провести терапию иАПФ в течение года 400 больным СД на стадии микроальбуминурии или 200 больным СД на стадии протеинурии, что позволит в первом случае полностью предупредить развитие ДН, во втором случае затормозить прогрессирование ДН и ее переход в стадию ХПН у 50% больных. Это было четко доказано в длительном ретроспективном наблюдении Palmer AI и соавт. (2000), показавшим зависимость частоты развития ДН от качества контроля гипергликемии и АД. При неудовлетворительной компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c} > 7.5\%$) и уровня АД ($> 140/90$ мм рт.ст.) частота развития ДН через 20 лет наблюдения составляла 40-50%. При хорошем контроле гипергликемии ($HbA_{1c} < 7.0\%$), но недостаточном контроле АД ($> 140/90$ мм рт.ст.) частота развития ДН была меньше и составляла 20-30%. Наконец, при одновременном идеальном контроле гликемии ($HbA_{1c} < 7.0\%$) и уровня АД ($< 130/80$ мм рт.ст.) частота развития ДН не превышала 5%.

Безусловно, наиболее перспективным и экономичным для национального здравоохранения направлением в развитии современной диабетологической помощи является профилактика сосудистых осложнений СД, в частности ДН. Такая профилактика возможна лишь при:

- безукоризненном метаболическом контроле СД, начиная с дебюта заболевания;
- своевременной диагностике диабетического поражения почек, основанной на обязательном скрининге больных на наличие микроальбуминурии;
- строгом контроле АД на уровне не более 130/80 мм рт.ст.;
- своевременном начале патогенетической терапии ДН, основанной на применении иАПФ или БРА.

Сегодня очевидно, что патология почек у больных СД не протекает изолированно, а является маркером генерализованной сосудистой патологии. В связи с этим все шире становятся и направления научного поиска в отделении «Диабетической нефропатии». Перспективными научными разработками отделения являются изучение генетических и фармакогенетических ассоциаций развития и лечения ДН и артериальной гипертензии, а также гетерогенности природы почечной патологии, ускоряющей развитие ХПН; изучение роли иммуновоспалительных, биохимических и структурно-функциональных маркеров в развитии атеросклеротических сосудистых осложнений; роли системы ангиогенеза в развитии ДН и других сосудистых осложнений.

ДН не является фатальной неизбежностью. Это ожидаемое осложнение, факторы риска и прогрессирования которого известны. Имеющиеся методы воздействия на эти факторы — КОНТРОЛЬ ГИПЕРГЛИКЕМИИ и АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ — уже сейчас способны остановить прогрессирование этого осложнения. Все эти методы доступны и должны войти в обязательный алгоритм действий ЭНДОКРИНОЛОГОВ-ДИАБЕТОЛОГОВ.

Литература

1. Видулова О.К. Клинико-лабораторные и генетические факторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом I типа. Автореф. Дисс. Канд.мед.наук. Москва, 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. Универсум Паблишинг, 2000: с.240
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кочемасова Т.В. и соавт. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2001. № 8. с.1105-1125
4. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М. «Медицина». 1989. с.288
5. Клячко В.Р. Сахарный диабет. М. «Медицина», 1974
6. Кошель Л.В. Предикторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Авт. Дисс. канд. М. 2005.
7. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России. Сахарный диабет 2001, № 3, С.2 — 4.
8. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш., Носиков В.В. Генетические факторы в развитии диабетической нефропатии. Пособие для врачей -МЗ РФ, Москва 2002.
9. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В. и соавт. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. Методические указания МЗ РФ, под ред. Дедова И.И., Томилиной Н.А., Москва 2004.
10. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, Н.С. Иванишина Н.С. и соавт. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете I типа: роль дисфункции эндотелия. Кардиология 2005; № 6, С.35-41.
11. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. Kidney Int. 1997; 52 (suppl.63):S107-S110.
12. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982; 307: 652-659.
13. Lewis EJ., Hunsicker L., Bain R. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy/. The Collaborative Study Group // N.Engl. J. Med.-1993.-Vol.329.-P.1456-1462.
14. Mogensen CE, Christiansen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32: 64-78.
15. Palmer A.J., Weiss C., Sedy PP. et al. The cost-effectiveness of different management strategies for type 1 diabetes: a Swiss perspective. Diabetologia - 2000 - V.43 - P. 13-26.