

Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией*

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

Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов), Москва

Наибольшую угрозу для жизни больных сахарным диабетом представляет поражение почек (диабетическая нефропатия), которое развивается через 10-15 лет от начала заболевания и достаточно быстро приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН). Каждый второй больной инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и каждый четвертый-пятый больной инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) умирает от ХПН [4]. Поскольку ИЗСД - это заболевание, развивающееся преимущественно в детском и юношеском возрасте, то смертность от ХПН приходится, как правило, на возраст 25-35 лет, т.е. погибают молодые люди наиболее трудоспособного возраста.

По потребности в лечении гемодиализом или трансплантации почек сахарный диабет стоит на первом месте в США и делит второе и третье места в развитых странах Европы [8]. Учитывая непрерывный рост заболеваемости сахарным диабетом в промышленно развитых странах (каждые 10-15 лет число больных диабетом возрастает в среднем в 2 раза), а также увеличение продолжительности жизни этих больных, специалисты прогнозируют существенный прирост распространенности диабетического поражения почек. Предполагают, что к 2000 г. одну треть всех больных, нуждающихся в лечении гемодиализом, будут составлять больные сахарным диабетом. Лечение терминальной почечной недостаточности экстракорпоральными методами (диализ, трансплантация почки) ежегодно требует колоссальных капиталовложений, доходящих до нескольких мил-

лиардов долларов, что ставит проблему патологии почек при диабете в ранг важнейших социально-экономических проблем.

К сожалению, в настоящее время имеющиеся в России методы лечения ХПН (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) для больных сахарным диабетом практически не доступны. Это связано не только с финансовыми проблемами, но и с низкой выживаемостью больных вследствие их тяжелого общего соматического состояния. Поэтому основной задачей эндокринологов и нефрологов является предупреждение быстрого прогрессирования почечной патологии и максимальное удлинение диализного периода у больных сахарным диабетом.

Факторы, приводящие к развитию нефропатии у больных сахарным диабетом, хорошо известны (табл. 1) [7].

Как следует из представленных в таблице данных, к этим факторам относятся неудовлетворительная компенсация сахарного диабета, большая длительность заболевания, нарушенная внутривисочечная гемодинамика (гиперфильтрация и внутривисочечковая гипертензия), гиперлипидемия и т.д.

Гораздо менее изученными являются факторы, которые способствуют более быстрому прогрессированию уже имеющейся диабетической нефропатии в стадию хронической почечной недостаточности. Как правило, с момента появления постоянной протеинурии, позволяющей диагностировать клиническую стадию диабетической нефропатии, до момента повышения концентрации креатинина и мочевины в крови, характеризующих наступление ХПН, проходит 5 - 7 лет [5]. Однако из клинической практики известно, что этот срок варьирует у различных пациентов от 2 - 5 до 10 - 15 лет. Причины, ускоряющие или же тормозящие развитие ХПН у больных с диабетической нефропатией, практически не изучены. Между тем эти знания позволили бы более

* Материалы статьи были представлены в виде доклада на сателлитном симпозиуме компании «Сервье» - производителя препарата «Диабетон» - в рамках I Российского диабетологического конгресса.

Таблица 1

Факторы риска развития диабетической нефропатии		
Параметры	Диабет 1 типа	Диабет 2 типа
HbA _{1c}	> 7.0%	> 7.0 %
Пол	муж > жен	муж > жен
Длительность диабета	> 5 лет	не установлена
Возраст дебюта диабета	< 20 лет	
Наследственность по артериальной гипертензии	отягощенная	отягощенная
Гиперфильтрация	СКФ > 140 мл/мин	не установлено
Гиперлипидемия	да	да
Наличие ретинопатии	да	да
Курение	да	не установлено

Примечание: СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

эффективно повлиять на скорость прогрессирования почечной патологии у больных сахарным диабетом и продлить додиализный период их жизни.

Задачей нашего исследования являлось выявление факторов, способных ускорить развитие ХПН у больных ИЗСД. Для решения поставленной задачи мы провели ретроспективный анализ 41 истории болезни пациентов с ИЗСД, наблюдавшихся в ЭНЦ РАМН в период с 1983 по 1998 г. у которых наблюдалось прогрессирование диабетической нефропатии до стадии ХПН. Условно больные были подразделены на две группы:

I группа (n = 17) - пациенты с медленным прогрессированием диабетической нефропатии, у которых креатинин сыворотки крови превышал 120 мкмоль/л (верхнюю границу нормы) более чем через 5 лет от момента выявления постоянной протеинурии;

II группа (n = 23) - пациенты с быстрым прогрессированием почечной патологии, у которых креатинин сыворотки превышал 120 мкмоль/л через 5 и менее лет от выявления постоянной протеинурии.

Указанные группы больных сопоставлялись по основным клинико-лабораторным показателям в два временных периода: в момент установления постоянной протеинурии (первый период) и в момент выявления ХПН (второй период).

Сравнительная характеристика указанных групп больных представлена в табл. 2.

При анализе полученных данных было установлено, что группы не отличаются друг от друга по

возрасту дебюта заболевания и по длительности диабета до выявления протеинурии, но достоверно различаются по степени компенсации углеводных нарушений (HbA_{1c}) на момент развития ХПН (данные на момент появления протеинурии отсутствуют), по уровню систолического и диастолического АД, по выраженности гиперлипидемии и протеинурии. Эти различия выявляются как на момент появления постоянной протеинурии, так и при регистрации ХПН. Следовательно, можно предположить, что такие факторы, как неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, высокая протеинурия, ускоряют переход протеинурической стадии диабетической нефропатии в стадию ХПН.

Качество компенсации углеводного обмена, бесспорно, занимает первое место среди причин развития диабетической нефропатии. Однако после того, как развивается протеинурия, по мнению большинства авторов [2], патологический процесс в почках уже теряет свою непосредственную зависимость от уровня гипергликемии и приобретает самостоятельное течение от вызвавших его метаболических причин. Как правило, на стадии протеинурии уже отсутствует корреляционная зависимость между темпом снижения скорости клубочковой фильтрации, повышением креатинина крови и уровнем гликозилированного гемоглобина. Обнаруженный в нашем исследовании более высокий уровень HbA_{1c} у больных с быстрым прогрессированием диабетической нефропатии, вероятнее всего, отражает плохую компенсацию у этих больных на всем протяжении заболевания.

Гиперлипидемия, согласно современным представлениям, несет в себе опасность развития не только атеросклероза крупных сосудов, но и риск ускоренного склерозирования почечной ткани. В 1988 г. J. Diamond [3] выдвинул гипотезу, согласно которой процесс повреждения клеток почечных клубочков в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах. Этому способствует структурное сходство определенных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. Оба процесса (атеросклероз и гломерулосклероз) базируются на клеточной пролиферации и разрастании соединительнотканых структур и сопровождаются накоплением липидов с образованием как внеклеточных, так и внутриклеточных включений. При атеросклерозе липиды накапливаются как в интима артерий, так и в самих гладкомышечных клетках. Аналогично при гломерулосклерозе (в частности, диабетическом гломерулосклерозе) липидные включения обнаруживаются практически во всех клетках почечных клубочков [1].

Таблица 2

Клинико-лабораторное сопоставление больных ИЗСД с быстрым и медленным прогрессированием диабетической нефропатии до стадии хронической почечной недостаточности

Параметры	I группа (N = 17)		II группа (N = 23)	
	На момент появления протеинурии	На момент развития ХПН	На момент появления протеинурии	На момент развития ХПН
Возраст дебюта диабета, лет	15.7 ± 3.6		15.1 ± 4.8	
Длительность диабета, лет	12.7 ± 3.4	23.8 ± 4.2	14.7 ± 4.1	17.4 ± 5.6
НВ A1c, %	НД	8.5 ± 0.6	НД	11.2 ± 0.9 #
Общий ХС, ммоль/л	5.6 ± 0.5	6.3 ± 0.8	6.8 ± 0.6*	6.6 ± 0.8
ТГ, ммоль/л	2.0 ± 0.1	2.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2*	3.9 ± 0.3 #
Протеинурия, г/сутки	0.6 ± 0.04	1.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1*	3.6 ± 0.5 #
АД систол., мм рт.ст.	127.6 ± 9.7	160.3 ± 12.6*	165.5 ± 13.8*	190.0 ± 15.7 #
АД диастол., мм рт.ст.	81.7 ± 6.2	95.5 ± 6.8*	96.7 ± 5.4*	105.3 ± 10.4
Характеристика антигипертензивного лечения				
Без лечения	57 %	0 %	62 %	16 %
Лечение АПФ-ингибитором	14 %	85 %	7 %	59 %
Лечение препаратами других групп	29 %	15 %	31 %	25 %

Примечание: * - значения достоверно ($p < 0.05$) отличаются от данных I группы на момент появления протеинурии;

- значения достоверно ($p < 0.05$) отличаются от данных I группы на момент развития ХПН.

НД - нет данных.

Общий ХС - общий холестерин; ТГ - триглицериды.

Учитывая имеющиеся данные о нефротоксическом эффекте гиперлипидемии и выявленные нами высокие уровни холестерина и триглицеридов сыворотки крови у больных с быстрым прогрессированием диабетической нефропатии, можно с большой уверенностью утверждать, что гиперлипидемия является опасным фактором риска, ускоряющим развитие ХПН у больных с диабетической нефропатией.

Протеинурия сама по себе, являясь проявлением выраженного поражения почек, в то же время представляет собой мощный фактор дальнейшего прогрессирования почечной патологии [9]. При этом темп снижения СКФ резко ускоряется при высоких значениях протеинурии. Вначале этот факт был подтвержден для нефропатий недиабетического генеза. В последующем эти данные подтвердились и при поражении почек вследствие диабетической нефропатии. Так, в исследовании P. Rossing и соавт. [10], проведенном у больных ИЗСД с выраженной

нефропатией, при уровне экскреции белка с мочой менее 500 мкг/мин темп снижения скорости клубочковой фильтрации составлял 3.8 мл/мин в год, а при протеинурии более 2000 мкг/мин - 9.0 мл/мин в год.

В нашем исследовании у больных с быстрым развитием ХПН уровень протеинурии изначально превышал 2 г/сут, в то время как у больных с медленным прогрессированием нефропатии этот показатель был менее 1 г/сут, что подтверждает результаты, полученные другими авторами [10]. Артериальная гипертония представляет собой ведущий фактор прогрессирования диабетической нефропатии на стадии протеинурии. Причем на этой стадии повышенное АД становится более значимым фактором прогрессирования почечной патологии, чем гипергликемия. Установлено, что с момента появления протеинурии артериальная гипертония развивается приблизительно у 80-90% больных, а уровень АД ежегодно повы-

шается в среднем на 7%. Роль артериальной гипертензии в прогрессировании ДН подтверждается обнаружением достоверной прямой корреляционной зависимости между уровнем среднего АД и величиной альбуминурии и обратной зависимости с показателем скорости клубочковой фильтрации. Следовательно, чем выше уровень АД, тем больше экскреция белка с мочой и ниже фильтрационная функция почек [10]. Роль артериальной гипертензии в прогрессировании ДН убедительно подтверждается и в работах, демонстрирующих снижение экскреции белка с мочой, замедление падения фильтрационной функции почек, уменьшение выраженности склеротических изменений в почках и снижение смертности больных от уремии на фоне длительной коррекции артериальной гипертонии [6]. Доказано, что у больных с диабетической нефропатией наиболее предпочтительной группой антигипертензивных препаратов, которые не только снижают уровень АД, но и обладают специфическим нефропротективным эффектом, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др. [7]. В многоцентровых исследованиях показано, что именно эта группа препаратов способна затормозить скорость прогрессирования патологии почек при диабете в 5 и более раз.

Учитывая эти данные, мы проанализировали характер антигипертензивной терапии в обеих группах пациентов влияние ее на темпы прогрессирования почечной патологии (см. табл. 2). Оказалось, что на момент выявления постоянной протеинурии больные обеих групп одинаково часто (в 57 и 62% случаев соответственно) не получали антигипертензивных препаратов, в том числе и ингибиторов АПФ. Однако по мере прогрессирования диабетической нефропатии к моменту развития ХПН антигипертензивную терапию получали все 100% больных с медленным развитием ХПН, причем основная масса больных (85%) получали терапию препаратами из группы ингибиторов АПФ. Среди больных с быстрым развитием почечной недостаточности 16% все же оставались без медикаментозной коррекции уровня АД, несмотря на выраженность гипертензионного синдрома. Из тех больных, которые получали антигипертензивную терапию, только 59% находились на терапии ингибиторами АПФ.

Можно предположить, что отсутствие систематического антигипертензивного лечения у больных с быстрым развитием ХПН послужило отрицательным фактором, ускорившим прогрессирование диа-

бетической нефропатии до стадии ХПН. И, напротив, более широкое применение гипотензивных препаратов с преимущественным использованием АПФ-ингибиторов у больных с медленным прогрессированием поражения почек явилось защитным фактором, позволившим затормозить переход протеинурической стадии диабетической нефропатии в стадию ХПН.

Суммируя данные, выявленные в ходе анамnestического анализа историй болезней пациентов ИЗСД с диабетической нефропатией, можно выделить несколько факторов риска быстрого развития ХПН: неудовлетворительная компенсация углеводного обмена; высокое систолическое и диастолическое АД; гиперлипидемия; высокая протеинурия (более 2 г в сутки); отсутствие систематического антигипертензивного лечения (в том числе препаратами из группы АПФ-ингибиторов).

Таким образом, совокупность перечисленных клинических и лабораторных показателей, характеризующих быстрое развитие ХПН у больных с диабетической нефропатией, позволяет выделить субпопуляцию больных инсулинзависимым сахарным диабетом, которым требуется более рациональное лечение диабетического поражения почек. Это лечение должно базироваться, помимо компенсации углеводного обмена, на коррекции артериального давления (с преимущественным применением ингибиторов АПФ) и устранении гиперлипидемии. Можно предположить, что подобное целенаправленное лечение диабетической нефропатии позволит существенно продлить додиализный период жизни больных сахарным диабетом.

Список литературы

1. Шестакова М.В., Дедов И.И., Неверов Н.И. и др. // Пробл. эндокринолог. - 1993. - № 5. - С.7-9.
2. Biesenbach G., Janko O., Zazgornik J. // Nephrol. Dial. Transplant. - 1994. - Vol.9. - P.1097-1102.
3. Diamond J. // Kidney Int. - 1988. - Vol.33. - P.917-924.
4. Krans H., Porta M., Keen H. Diabetes Care and Research in Europe: the St.Vincent declaration action programme. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe. - 1992. - P.29-32.
5. Hasslacher Ch. // Klin. Wochenschr. - 1990. - Vol. 11. - P.9-12.
6. Parving H-H., Andersen A., Smidt U. et al. // Br.Med.J. - 1987. - Vol.294. - P.1443-1447.
7. Parving H-H. // Diabetologia. - 1998. - Vol.41. - P.745-759.
8. Raine A.E. // Diabetologia. - 1993. - Vol.36. - P.1099-1104.
9. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. // Kidney Int. - 1997. - Vol.51. - P.2-15.
10. Rossing P., Hommel E., Smist U. et al. // Diabetes. - 1993. - Vol.42. - P.715-719.