

Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века

М.В. Шестакова

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

Проблема диабетической нефропатии (ДН) родилась в начале XX века, приобрела драматические масштабы к концу этого столетия и на пике распространенности переступает в XXI век. В течение последнего десятилетия в США и ряде стран Европы и Азии ДН вышла на первое место по потребности в заместительных видах терапии почечной недостаточности (гемодиализ или трансплантация почки), вытеснив на 2-3-е место первичнопочечные заболевания любой этиологии (табл. 1) [2].

Таблица 1

Рост доли ДН (%) в общей структуре заболеваний почек, требующих диализных методов лечения			
Страна	1988 г.	1992 г.	1995 г.
США	27	36	40
Япония	23	28	32
Дания	< 17	20	22
Нидерланды	13	12	16
Австралия	< 12	14	20

До 70-80-х годов среди больных СД в лечении гемодиализом нуждались в основном больные СД 1 (до 90%) и небольшая доля приходилась на больных СД 2 (до 10%). В последние годы большие опасения внушает растущая тенденция к увеличению потребности в лечении гемодиализом среди больных СД 2. Ныне их доля в общей структуре диализной терапии в мире не уступает доле больных СД 1 и составляет от 40 до 60% [2]. Если учесть, что численность больных СД 2 в 9 - 10 раз превышает численность больных СД 1, то не исключено, что масштабы грозящей эпидемии терминальной почечной недостаточности у больных диабетом переключат возможности диализной службы мира.

Основные вопросы, стоящие перед диабетологической и нефрологической службой на пороге нового тысячелетия: "Возможно ли остановить столь безудержный рост распространенности диабетического поражения почек? Можно ли предотвратить надвигающуюся эпидемию "диабетической" почечной недостаточности? В чьих руках (эндокринологов или

нефрологов) сконцентрированы современные возможности сдержать "наступление" этого осложнения СД?".

Ответы на поставленные вопросы можно дать уже сейчас, поскольку за истекшие десятилетия существования проблемы ДН был осуществлен огромный прорыв в понимании природы этого осложнения, механизмов его развития и методов воздействия на эти механизмы.

Итоги XX века

Революционными открытиями XX века в отношении "тайны" ДН можно считать раскрытие ведущих механизмов развития этого осложнения; внедрение новых методов диагностики нефропатии; разработку патогенетических методов профилактики и лечения ДН, обоснованность которых базируется на основных принципах "медицины доказательств".

Механизмы развития ДН

Из всего многообразия механизмов развития ДН наиболее обоснованными и доказанными являются следующие (табл. 2):

Таблица 2

Механизмы развития ДН	
Метаболические	● гипергликемия ● гиперлипидемия
Гемодинамические	● внутриклубочковая гипертензия ● артериальная гипертензия

Гипергликемия, безусловно, является основным иницирующим метаболическим фактором в развитии диабетического поражения почек. Именно гипергликемия приводит к специфическим изменениям почечной ткани - диффузному или узелковому гломерулосклерозу, не обнаруживаемому ни при одном другом заболевании. Хотя факт повреждающего воздействия гипергликемии на почки установлен уже давно, однако механизмы этого действия уда-

лось уточнить только в 90-е годы. Это неферментное гликирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию [3]; прямое токсическое воздействие глюкозы на ткань почек, приводящее к активации фермента протеинкиназы-С, которая, в свою очередь, нарушает проницаемость почечных сосудов [4].

Обсуждавшаяся ранее роль полиолового пути обмена глюкозы в патогенезе ДН не нашла своего подтверждения ни в экспериментальных, ни в клинических исследованиях. Поэтому данное направление в последующие годы, вероятно, не будет разрабатываться.

Гиперлипидемия - другой метаболический фактор прогрессирования ДН, роль которого долгое время не принималась в расчет. Только после серии исследований J.F. Moorhead [5] и J. Diamond [6] гиперлипидемия стала рассматриваться как мощный нефротоксичный фактор, поскольку была установлена полная аналогия между процессом формирования *нефросклероза* (гломерулосклероза) и механизмом развития *атеросклероза* сосудов.

Внутриклубочковая гипертензия (высокое гидравлическое давление в капиллярах почечных клубочков) является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования ДН. Гипотеза о роли "гидравлического стресса" в патологии почек при диабете впервые была выдвинута в 80-х годах Т. Hostetter и В.М. Brenner [7] и в последующем нашла многочисленные подтверждения в экспериментальных и клинических исследованиях [1]. Неясной оставалась причина формирования этого "гидравлического стресса" в клубочках почек при диабете. Она состояла в *высокой активности почечной ренин-ангиотензиновой системы*, а именно *высокой активности почечного ангиотензина II*. Именно этот вазоактивный гормон играет ключевую роль в нарушении внутрипочечной гемодинамики и развитии структурных изменений ткани почек при диабете [8, 9].

Артериальная гипертензия, возникая вторично вследствие диабетического поражения почек, превращается в самый мощный фактор прогрессирования почечной патологии, по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходящего влияние метаболического фактора (гипергликемии и гиперлипидемии) [10].

Новые методы диагностики ДН

Принципиальным открытием XX века при ДН, радикально изменившим судьбу этого осложнения, явилось выделение доклинической (латентной, "немой") стадии поражения почек при СД. На этой стадии еще *нет протеинурии*, функция почек не нарушена, АД в норме. Именно поэтому данная ста-

дия ранее не диагностировалась клиницистами и лечение не назначалось. Только детальное изучение состояния почек у больных СД, начиная с первых дней заболевания, позволило обнаружить, что еще до появления протеинурии в почках происходит целый ряд нарушений [11]:

- ранние функциональные изменения почек (гиперфилтрация и гиперперфузия почек) в дебюте диабета;
- начальные склеротические изменения почечной ткани через 2-3 года от дебюта диабета;
- повышенная экскреция альбумина с мочой (*микроальбуминурия*) через 5 - 8 лет от начала диабета.

Микроальбуминурия (экскреция с мочой от 30 до 300 мг альбумина в сутки) признана самым надежным и достоверным маркером развивающейся ДН. Определение микроальбуминурии теперь является *обязательным методом обследования* всех больных СД 1 и 2 типов при отсутствии протеинурии.

Во всем мире выделение ранней стадии поражения почек при диабете - стадии микроальбуминурии - дало начало новой клинической классификации ДН [12]. В России *новая формулировка диагноза* ДН следующая:

- Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.
или
- Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек.
или
- Диабетическая нефропатия, стадия хронической почечной недостаточности.

Достижения в области профилактики и лечения ДН

Конец XX столетия ознаменовался завершением двух крупнейших в истории диабетологии исследований (DCCT и UKPDS), доказавших, что строгий контроль гликемии ($HbA_{1c} < 7.5\%$) позволяет предотвратить развитие диабетической нефропатии у лиц, ее не имеющих, и затормозить прогрессирование этого осложнения у больных с микроальбуминурией или протеинурией. Это положение справедливо как для больных СД 1 типа (исследование DCCT), так и для больных СД 2 типа (исследование UKPDS) [13, 14]. Следовательно, самая эффективная профилактика развития и прогрессирования ДН - это идеальная компенсация углеводного обмена на всем протяжении заболевания.

Неопровержимые данные о роли ангиотензина II в развитии ДН позволили апробировать и убедить

тельно доказать специфическое нефропротективное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных СД 1 и 2 типа на стадиях микроальбуминурии и протеинурии. Согласно современным рекомендациям Европейской группы по изучению СД, пересмотренных в 1999 г., *ингибиторы АПФ являются препаратами первого ряда выбора* в лечении нефропатии при обоих типах СД [15].

Впервые на основании длительных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований получены данные об оптимальном целевом уровне АД, позволяющем затормозить прогрессирование почечной и сердечно-сосудистой патологии при СД (исследования HOT, UKPDS) [14, 16]: целевой уровень АД при СД < 130/80 мм рт.ст. Только при достижении и поддержании такого уровня АД удается существенно продлить додиализный период жизни больных СД.

Перспективы диабетологии XXI века

XXI век должен стать решающим в судьбе большинства хронических заболеваний, поскольку бурное развитие новых технологий и направлений (молекулярной биологии, генной терапии) позволит преодолеть казавшиеся ранее неизлечимыми болезни.

Перспективы в изучении патогенеза ДН

Роль глобальных факторов прогрессирования ДН будет детализироваться с помощью молекулярно-биологических исследований. Эти исследования предположительно будут сконцентрированы в трех наиболее перспективных направлениях.

Поиск "медиаторов" повреждения почечной ткани на клеточном уровне. К таким "медиаторам" относятся вазоактивные факторы (ангиотензин II, эндотелин I, оксид азота (NO)); клеточные факторы роста (трансформирующий фактор роста - β , инсулиноподобные факторы роста, эндотелиальный фактор роста, факторы роста фибробластов и др.); конечные продукты гликирования белков и липидов; факторы окислительного стресса и антиоксидантной защиты; цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли - α , продукты активации комплемента и др.); протеинкиназа-C - молекула внутриклеточной передачи сигнала.

Предполагают, что именно эти цитотоксические "медиаторы", активируясь в условиях хронической гипергликемии, провоцируют нарушение межклеточных взаимодействий, изменение структуры почечной ткани, повышают проницаемость почечных мембран.

Изучение метаболизма белков и протеогликанов почечной ткани и их биохимических изменений в усло-

виях гипергликемии. В этом направлении максимальное внимание привлекают: активность внеклеточных протеаз - *металлопротеиназ* и их ингибиторов (ферментов, участвующих в метаболизме структурных белков базальных мембран клубочков почек); метаболизм *гепаран-сульфат протеогликана*, придающего отрицательную заряженность базальным мембранам, что обеспечивает их зарядоселективность.

Это направление исследований, безусловно, перспективно, поскольку именно повышенная продукция вещества внеклеточного матрикса и сниженная его деградация приводят к интенсивному процессу склерозирования почечной ткани при СД [16].

Изучение генетической предрасположенности к развитию ДН. Активность каждого из перечисленных "медиаторов" повреждения почечной ткани, а также ферментов, участвующих в метаболизме внеклеточных белков, находится под генетическим контролем в целом, т.е. закодирована в генетическом материале клетки. Поэтому реализация патогенного воздействия того или иного фактора будет зависеть от характера взаимодействия генетически обусловленной активности этого фактора и генетически обусловленной восприимчивости к его воздействию. В табл. 3 перечислены основные гены-кандидаты, участие которых предполагается в развитии ДН [17].

Таблица 3

Предполагаемые гены-кандидаты, участвующие в развитии ДН	
Гены, продукты которых участвуют в развитии артериальной гипертензии	Гены ренин-ангиотензиновой системы: ● ген ангиотензиногена (AGT) ● ген ренина (REN) ● ген фермента, превращающего ангиотензин-I (ACE) ● ген сосудистого рецептора ангиотензина II типа 1 (AT₂R1) ● ген химазы (CMA 1) Гены антидепрессорной системы: ● ген NO-синтазы (NOS 3)
Гены, продукты которых связаны с биохимическим дефектом почечных мембран и пролиферацией мезангиума	● ген перлекана (гепаран - сульфат протеогликана) ● ген активности металлопротеиназ ● ген интерлейкина-1 ● ген рецептора к интерлейкину-1
Гены, продукты которых обеспечивают антиоксидантную защиту	● ген каталазы (CAT) ● ген Mn-зависимой супероксиддисмутазы (SOD2) ● ген параоксоназы (PON)

Разработки новых подходов к лечению ДН

Первостепенными направлениями профилактики и лечения ДН были и останутся идеальная коррек-

ция гипергликемии, коррекция гиперлипидемии, нормализация АД. Это те реальные возможности терапии, которые уже сейчас смогли приостановить "победный марш" ДН во всех странах. В то же время, основываясь на успехах молекулярно-биологических и генетических исследований по изучению патогенеза ДН, в грядущем столетии будут интенсивно развиваться новые методы лечения этого осложнения. Новые лекарственные препараты будут более адресно, более специфично воздействовать на конкретные клеточные механизмы развития почечной патологии при СД. К перспективным препаратам в лечении ДН, проходящим в настоящее время стадии экспериментальных и/или клинических исследований, относятся:

- препараты, блокирующие активность "медиаторов" повреждения ткани почек [18]: антагонисты эндотелина-1 и его рецепторов, донаторы NO; блокаторы цитокинов и факторов роста, ингибиторы протеинкиназы - С и др.;

- препараты, воздействующие на метаболизм и биохимический состав базальных мембран почечных клубочков [3]: ингибиторы неферментного гликирования белков (аминогуанидин); препараты, восстанавливающие биохимический состав базальных мембран клубочков (гликозаминогликаны);

- развитие генной терапии ДН [19].

Генная терапия является наиболее революционным методом воздействия на генетически опосредованные заболевания. С помощью генной терапии возможно усиливать экспрессию гена-протектора или ослаблять экспрессию гена-промотора каждой конкретной патологии. При ДН проводятся экспериментальные исследования по внедрению в ядра клеток почек генов-модуляторов экспрессии цитокинов, факторов роста, ренина и ангиотензиногена, что позволяет ослабить влияние этих факторов на ткань почки и затормозить развитие гломерулосклероза.

Невзирая на успехи молекулярно-генетических методов терапии в эксперименте, перспектива применения генной терапии у человека пока остается делом будущего, поскольку еще не отработаны все методологические аспекты этого метода и возможности четкого контроля и регулирования продукции внедренных генов.

Подводя итоги уходящего века и говоря о перспективах века грядущего в отношении одного из

наиболее тяжелых осложнений СД - ДН, можно смело утверждать, что нефропатия при СД не является фатальной неизбежностью. Это ожидаемое осложнение, факторы риска и прогрессирования которого известны. Имеющиеся методы воздействия на эти факторы (*контроль гликемии, гиперлипидемии, артериальной гипертензии*) уже сейчас способны остановить прогрессирование этого осложнения. Все эти методы доступны и должны войти в обязательный алгоритм действий *эндокриологов-диабетологов*. Разрабатываемые новые методы молекулярно-генетического воздействия на ткань почки при диабете позволят в будущем предупредить развитие диабетического гломерулосклероза. Поэтому основной призыв, прозвучавший с трибуны 35-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (Брюссель, 1999): **"Не допускать гибели больных сахарным диабетом от уремии в XXI веке"** - реален и выполним!

Литература

1. Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И. // Тер. архив.-1993.-N 6.-С.61-64.
2. Rychlik I., Miltenberger-Mitenyi, Ritz E. // Nephrol.Dial.Transplant.-1998.-Vol.13. (Suppl.8).-P.6-10.
3. Vlassara H. // Kidney Int.-1996.-Vol.49.-P.1795-1804.
4. King G., Ishii H., Koya D. // Kidney Int.-1997.-Vol.52 (suppl.60).-P.S77-S85.
5. Moorhead J.F. // Amer.J.Kid.Dis.-1991.-Vol.27 (suppl.1).-P.65-70.
6. Diamond J. // Kidney Int.-1988.-Vol.33.-P.917-924.
7. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. // Am. J. Med.-1982.-Vol.72.-P.375-380.
8. Anderson S., Jung FF., Ingelfinger JR. // Am.J.Physiol.-1993.-Vol.265.-P.F477-F486.
9. Wolf G. // Nephrol.Dial.Transplant.-1998.-Vol.13.-P.1131-1142.
10. Kasiske B.L., Kalil RS., Ma JZ. et al. // Ann.Intern.Med.-1993.-Vol.118.-P.129-138.
11. Mogensen C.E., Chachati A., Christensen C. // Uremia Invest.-1986.-Vol.9.-P.85-95.
12. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. // Diabetes.-1983.-Vol.32.-P.64-78.
13. DCCT research group. // N.Engl.J.Med.-1993.-Vol.329.-P.977-986.
14. UKPDS Group. // Lancet.-1998.-Vol.352.-P.837-853.
15. European Diabetes Policy Group. // Diab.Med.-1999.-Vol.16 (september).
16. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. // Lancet.-1998.-Vol.II.-P.1654-1658.
17. Schnaper H.W. // Pediatr. Nephrol.-1995.-Vol.9.-P.104-111.
18. Johnson R.J. // Kidney Int.-1997.-Vol.52 (suppl.63).-P.S2-S6.
19. Isaka Y., Akagi Y., Ando Y. // Kidney Int.-1997.-Vol.52 (suppl.60).-P.S100-S103.