

# Особенности клиники и диагностики ишемической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Клефтортова<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>, О.В. Ремизов<sup>1</sup>, А.И. Бухман<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>,  
В.А. Алпенидзе<sup>2</sup>, Э.Ф. Тугеева<sup>2</sup>, Ю.И. Бузиашвили<sup>2</sup>, Д.В. Устюжанин<sup>3</sup>, М.А. Шария<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий;

<sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН;

<sup>3</sup>Российский кардиологический научно-производственный комплекс им. А.Л. Мясникова

**П**оражение почек при сахарном диабете (СД) 2 типа, как правило, имеет гетерогенную природу. В последнее время значимым фактором развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных СД 2 в пожилом возрасте является ишемическая нефропатия (ИН), развивающаяся у больных сахарным диабетом 2 типа преимущественно вследствие атеросклеротического стеноза почечных артерий (ПА) [1].

Распространенная трактовка термина «ишемическая нефропатия» предполагает поражение почек, при котором ведущим повреждающим механизмом выступает гипоперфузия почечной ткани. В то же время в литературе встречается другой термин «ишемическая болезнь почек» (ИБП), которым обозначают двусторонний атеросклеротический стеноз ПА по аналогии с ишемической болезнью сердца. Не до конца решен вопрос о том, можно ли считать ИБП атеросклеротический стеноз одной почечной артерии. Хотя в качестве обязательного критерия ИБП всеми признается двусторонняя локализация атеросклеротических бляшек, поражение артерии одной почки является существенным фактором риска вовлечения сосудов и контралатеральной почки. Кроме того, нельзя отрицать возможность атеросклеротического поражения ветвей почечных артерий при относительной интактности магистральных сосудов, но и в этих случаях к ИБП, по-видимому, можно относить только двусторонний процесс [2].

По данным G. Coen и соавт., частота развития ИН у пациентов в общей популяции составляет: 11,1% – у пациентов в возрасте 50–59 лет, 18% – в возрастной группе 60–69 и 23% – в возрасте около 70 лет [3]. При СД 2 распространенность атеросклеротического поражения ПА возрастает практически вдвое [4–6], а при наличии СД и артериальной гипертензии (АГ) – в 3 раза [7]. Атеросклероз ПА приводит к хронической ишемизации почек, развитию и прогрессированию почечной недостаточности [8].

Проведение основной диагностической процедуры – ангиографии ПА – сопряжено с высоким риском у

пожилых больных СД 2, особенно при поражении почек ввиду токсического эффекта контраста и возможности эмболизации кристаллами холестерина [9–11]. Популяционные исследования с использованием неинвазивных методов визуализации ПА у больных СД 2 немногочисленны. Актуальность их проведения обусловлена необходимостью решения проблем ИН у больных СД 2 (выбора диагностических средств, профилактики при лучшем понимании патофизиологических механизмов развития атеросклеротической нефропатии, лечебной тактики). Ранняя диагностика ИН наряду с коррекцией и поддержанием показателей гликемии, артериального давления, липидов крови на целевых уровнях, имеет огромное значение для оптимизации терапии, улучшения почечного и кардиального прогноза у больных СД 2.

**Целью** нашей работы явилась оценка распространенности особенностей клинического течения и прогностической значимости ИН у больных сахарным диабетом 2 типа.

## Объект и методы исследования

В скрининговое исследование были включены 157 пациентов (63 мужчины, 94 женщины) с СД 2 в возрасте старше 50 лет. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, оценка углеводного обмена (гликированный гемоглобин), альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), ЭКГ, суточное мониторирование АД аппаратом MEDITACHE АВРМ 04 (Gedeon Rihter, Венгрия), ЭХОКГ – при помощи аппарата Sonos 5500 (НР, США). Осмотр глазного дна проводился методом прямой офтальмоскопии. Всем пациентам была выполнена дуплексная ультрасонография ПА и брюшной аорты аппаратом Philips SD 800 после 3-дневной диеты с ограничением продуктов, содержащих клетчатку, воздержания от курения в течение минимум шести часов до исследования. Стандартными критериями для диагностики сте-

ноза ПА ( $\geq 60\%$ ) считались следующие показатели: систолическая скорость кровотока 180 см/сек и выше (при норме, артерио-аортальный градиент, определяемый как соотношение между систолическим пиком кровотока в ПА и систолическим пиком кровотока в брюшной аорте более 3,5. Для верификации диагноза ИН выполнялась магнитно-резонансная ангиография (МРА) ПА и брюшной аорты с внутривенным введением контрастного препарата (20 мл гадолиния) на 1,5 Т МР сканере Magnetom Avanto, (Siemens, Германия) или мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТ) ПА и брюшной аорты с внутривенным введением в среднем 50 мл изоосмолярного, неионного контрастного препарата. Использовался 16-спиральный компьютерный томограф фирмы Somatom Sensation 16 (Siemens, Германия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при использовании пакета прикладных программ SAS Version 6.12 (Inst. USA).

## Результаты и их обсуждение

Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

В результате проведенного скринингового исследования было выявлено 58 (36,3%) пациентов с СД 2 со стенозом ПА, из них: у 47 (28,7%) пациентов – односторонний, у 11 (7,6 %) – двусторонний. Оценивая возраст-

Таблица 1

Общая характеристика больных СД 2 типа	
Показатели	N=157 (M $\pm$ SD,%)
Возраст, лет	61,5 $\pm$ 6,9
Пол, М/Ж	63 мужчины, 94 женщины
Длительность СД 2 типа, лет	10,5 $\pm$ 0,75
Длительность АГ, лет	10,5 $\pm$ 2,4
Систолическое АД, мм.рт.ст	137,6 $\pm$ 15,9
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	76,6 $\pm$ 9,8
НьА1с, %	8,3 $\pm$ 1,7
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	85,8 $\pm$ 28,8
Холестерин сыворотки, ммоль/л	5,9 $\pm$ 1,28
Диабетическая ретинопатия, %	43,9
Гипертоническая ангиоретинопатия, %	47,7
Курение, %	15,9
Гипертрофия межжелудочковой перегородки сердца, %	67,5

ное распределение ИН, было отмечено, что чаще всего стеноз ПА определялся в возрастной группе от 50 до 59 лет – 41,3%, в группе 60–69 лет этот показатель составил 30,7%, у пациентов старше 70 лет – 40,9%.

При сравнении пациентов с СД 2 с и без ИН не было выявлено значимых отличий в возрасте, уровне гликированного гемоглобина, холестерина и его фракций, креатинина, мочевины и уровне среднего АД по методу суточного мониторирования, частоте диабетической и гипертонической ретинопатии. Статистически значимые различия отмечались в

Таблица 2

Основные клинические и лабораторные параметры (M $\pm$ m, %) больных СД 2 с ИН и без ИН			
Показатели	с ИН (n=58)	без ИН (n=99)	p
Курение, %	53	10	0,03
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	13,2 $\pm$ 0,5	11,9 $\pm$ 0,2	0,007
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	28	13	0,024
Изолированная систолическая АГ, %	39,4	7,1	0,04
Атеросклероз сосудов ног, %	20	1	0,001
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов, %	48	7	0,03
Атеросклероз сосудов сердца, %	63	12	0,003
Прием $\geq 3$ антигипертензивных препаратов, %	33,1	16,2	0,02
Асимметрия почек (>11 мм)	30	16	0,03
Фибриноген (мг/дл)	435 $\pm$ 17,9	352,6 $\pm$ 12,3	0,0004

Таблица 3

Сравнение клинических и лабораторных показателей у пациентов с моностеральным и билатеральным стенозом ПА (M $\pm$ m; Me[25%÷75%], %)			
Показатели	Моностеральный стеноз (n=47)	Билатеральный стеноз (n=11)	p
Возраст, годы	60,4 $\pm$ 1,0	62,1 $\pm$ 2,08	0,8
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	86,6 $\pm$ 4,16	104,8 $\pm$ 8,61	0,06
СКФ, мл/мин/1,73 м	94,1 $\pm$ 5,32	84,5 $\pm$ 11,2	0,38
Мочевина сыворотки, ммоль/л	7,74 $\pm$ 0,58	9,7 $\pm$ 41,2	0,14
Альбуминурия, мг/л	350,2 [303,6÷456,8]	378,1 [227,6÷488,3]	0,63
Прием $\geq 3$ антигипертензивных препаратов, %	27,3	63,3	0,03



Рис. 1. МРА картина гемодинамически значимого стеноза правой ПА (70%) у пациента Ц., 59 лет

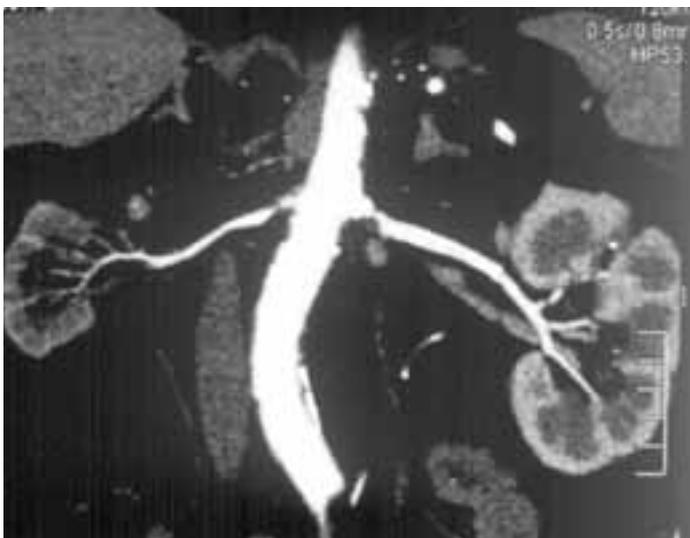


Рис. 2. МСКТ картина двустороннего гемодинамически значимого стеноза (справа 70%, слева 50%) у пациента Ш., 77 лет. Справа вторично сморщенная почка. В устье ПА слева определяются кальцинированные бляшки

частоте случаев инфаркта миокарда в анамнезе, курении, гипертрофии межжелудочковой перегородки сердца, наличии атеросклероза периферических сосудов, коронарных артерий, изолированной систолической АГ, количестве антигипертензивных препаратов, асимметрии почек (разница в продольных размерах почек по УЗДГ обследуемого лица  $>11$  мм) и уровне фибриногена (табл. 2).

В группе больных с билатеральным стенозом для контроля АД чаще использовалось 3 и более антигипертензивных препаратов и была несколько снижена почечная функция (табл. 3).

Для верификации диагноза ИН 10 пациентам со СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была выполнена МРА с

внутривенным введением контрастного препарата (20 мл гадолиния). Диагноз был подтвержден в 8 случаях (2 пациента имели билатеральный стеноз, 6 пациентов – односторонний, чувствительность метода УЗДГ – 80%). Пациентам со СКФ  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $n=28$ ) проводилась МСКТ ПА и брюшной аорты с внутривенным введением в среднем 50 мл изотонического, неионного контрастного препарата. Диагноз подтвержден в 22 случаях (6 пациентов имели билатеральный стеноз, 16 пациентов – односторонний, чувствительность метода УЗДГ – 78,6%). Сывороточный креатинин всем пациентам определялся за неделю до и в течение 48–72 ч после исследования. Перед проведением МСКТ всем пациентам была проведена профилактика контрастиндуцированной нефропатии: оральная гидратация в течение 48 ч до и после процедуры в количестве 1 л жидкости в сутки, отменены нефротоксичные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики), диуретики, а также метформин во избежание развития лактат-ацидоза. На рис. 1, 2 представлены снимки (МСКТ и МРА) стеноза ПА.

При сравнении значений уровня креатинина и СКФ до и после МРА и МСКТ статистически значимых различий получено не было.

Для оценки прогностической значимости влияния ИН на функцию почек был исследован креатинин и СКФ в динамике (через 2 года после скрининга). Выявлено значимое повышение креатинина ( $p=0,03$ ) и снижение СКФ ( $p=0,000002$ ) в группе со стенозом (рис. 3).

В группе без ИН не было значимых различий в динамике уровня креатинина ( $p=0,66$ ), однако СКФ была значимо снижена ( $p=0,002$ ), но менее выражена, чем в группе со стенозом (рис. 4).

Для оценки комплексного кардиального и почечного прогноза была проанализирована частота достижения комбинированной конечной точки, определенной как: смерть пациентов; срочная госпитализация в результате развившейся у больных сердечной недостаточности; инфаркт миокарда; удвоение креатинина; достижение терминальной ХПН через 24 мес наблюдения. Данный параметр значимо чаще определялся в группе со стенозом, чем в группе без стеноза ПА (25% и 5% соответственно,  $p=0,004$ ), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии ИН на почечный и кардиальный прогноз у больных СД 2.

Результаты нашей работы свидетельствуют о высокой распространенности ИН у больных СД 2, что может рассматриваться как результат ранней вовлеченности ПА в ускоренный генерализованный атеросклеротический процесс, во многом спровоцированный нарушением углеводного обмена. Это тем более тревожно, что стеноз ПА относится к числу малоизученных и часто не диагностированных, но имеющих серьезные последствия, патологических состояний [12]. Повышенная чувствительность к ишемическим

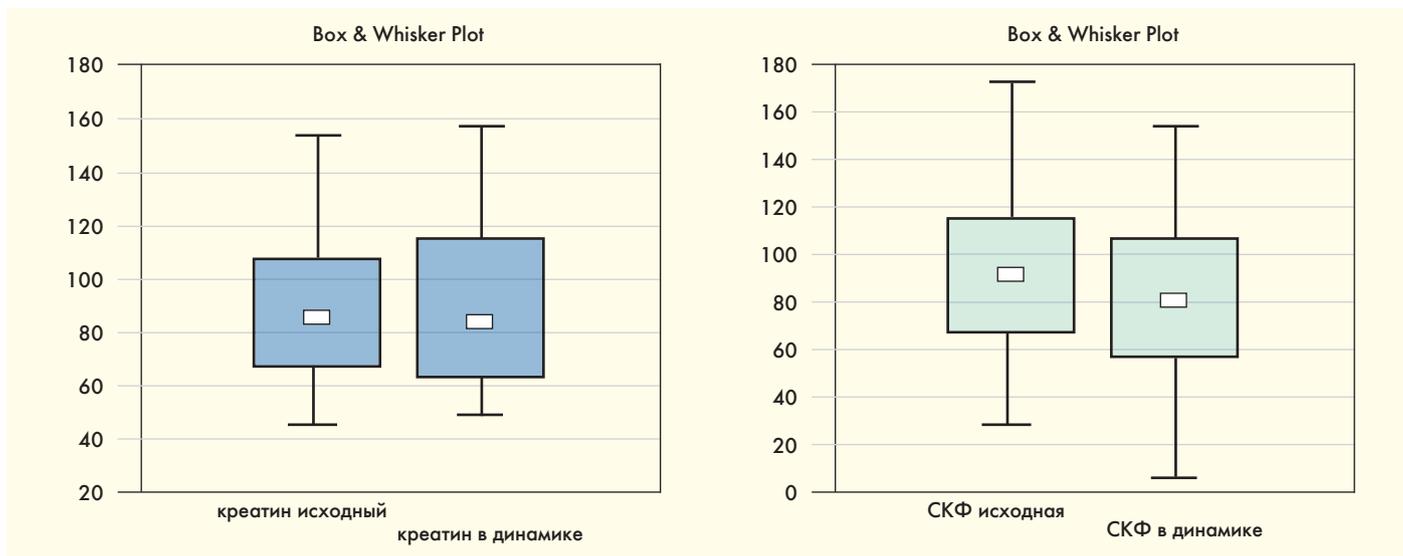


Рис. 3. Динамика креатинина ( $\mu\text{моль/л}$ ) и СКФ ( $\text{мл/мин/1,73м}^2$ ) в группе с ишемической нефропатией (Ме [25;75])

почечным повреждениям при СД соотносится с подобными находками в других органах. При гипергликемии повреждения клеток мозга более выражены после инсульта, так же как и повреждения кардиомиоцитов после инфаркта миокарда. Причины повышенного риска постишемических повреждений при СД, по-видимому, связаны с синергизмом патологических эффектов гипергликемии и ишемии, особенно опасных для почек.

Значительную роль в формировании ИН играет длительно существующая артериальная гипертония. При развитии ИН она становится резистентной даже к многокомпонентной антигипертензивной терапии. Целенаправленный поиск выявляет поражение ПА у больных СД 2 с плохо контролируемой артериаль-

ной гипертонией [13, 14]. Особого внимания заслуживают пациенты с СД 2, получающие для контроля АД три и более антигипертензивных средств. У них значительно чаще диагностируется ИН [15]. У этой категории пациентов стеноз ПА – фактор риска быстрого снижения фильтрационной функции почек [16]. В нашем исследовании у пациентов группы ИН помимо вышеописанной резистентности в 5 раз чаще определялась изолированная систолическая АГ, ассоциированная с необратимым ремоделированием крупных сосудов. По данным крупных исследований (NHANES, MRFIT, SHEP), изолированная систолическая АГ определяет неблагоприятный сердечно-сосудистый и почечный прогноз. Неблагоприятное сочетание стеноза ПА и этого вида гипертонии, по-

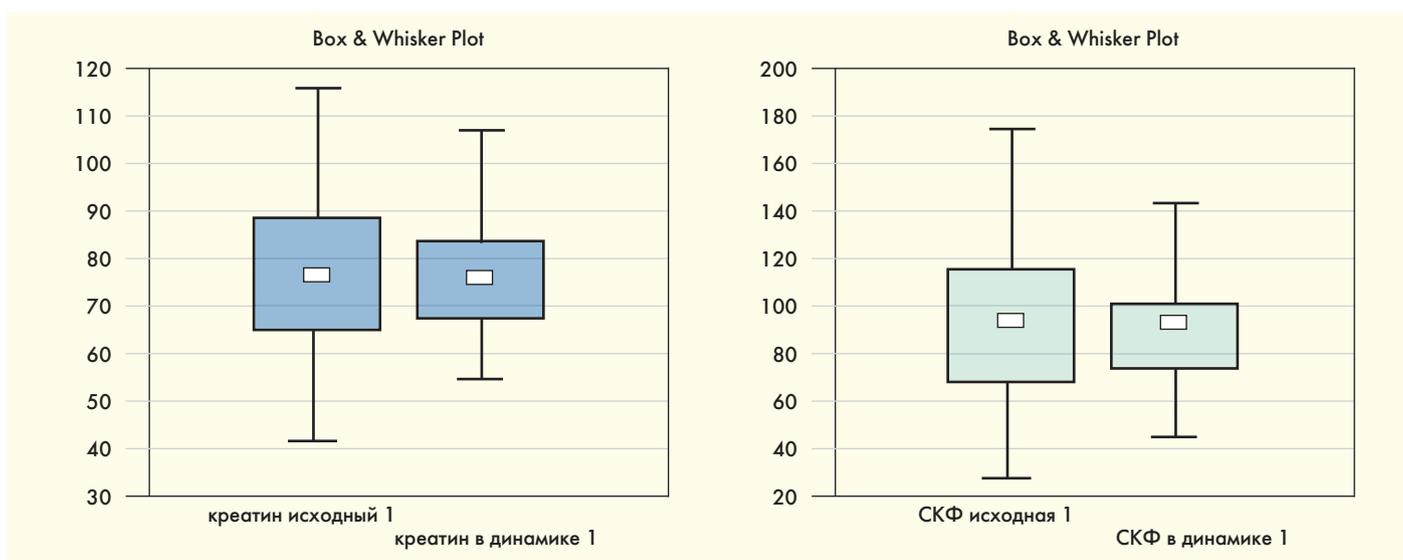


Рис. 4. Динамика креатинина ( $\mu\text{моль/л}$ ) и СКФ ( $\text{мл/мин/1,73м}^2$ ) в группе без ишемической нефропатией (Ме [25;75])

видимому, и ведет к значительному снижению СКФ, поскольку приводит к более выраженному нефросклерозу. АГ при ИН значительно чаще сопровождается поражением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, неврологические нарушения, гипертоническая ретинопатия). Ранняя «немая» фаза ИН, не сопровождающаяся значительным подъемом АД, почечной дисфункцией, может быть выявлена у лиц с ИБС, цереброваскулярной патологией, окклюзией сонных артерий, поражением периферических артерий. Характерное для стеноза ПА сочетанное поражение коронарных и других периферических сосудов было продемонстрировано по результатам нашего исследования. Сердечно-сосудистые заболевания длительного времени маскируют нарушения функции почек, а развивающаяся ХПН сама по себе становится проатерогенным фактором.

Достижения антигипертензивной терапии последних двух десятилетий связаны с широким применением ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), имеющих особое значение для больных с ИН. При билатеральном стенозе ПА применение этих препаратов должно рассматриваться как причина повышения уровня креатинина. При умеренно выраженном одностороннем стенозе ПА (<60%) и при отсутствии повышения уровня креатинина крови в течение первого месяца наблюдения ИАПФ оказались достаточно безопасными [17]. В этом случае целесообразно контролировать размеры почек, поскольку возможно прогрессирование односторонней почечной атрофии, несмотря на общую стабильную почечную функцию. Следовательно, выявление одностороннего стеноза также важно, как и двустороннего при терапии ИАПФ и БРА [18].

Повреждающее воздействие курения на почки, включающее активацию симпатической нервной системы, дисфункцию эндотелиальных клеток несомненно вносит свой вклад в развитие ИН. Являясь фактором риска атеросклероза, табакокурение поддерживает прогрессирование процесса. Поэтому отказ от курения должен рассматриваться как важнейшее лечебное мероприятие в комплексе обязательных мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (гиполипидемическая терапия статинами, антикоагулянты, контроль массы тела, контроль гликемии, АД).

Дуплексное ультразвуковое сканирование почек признано методом скринингового обследования пациентов групп риска. В нашей работе этот метод проде-

монстрировал высокую чувствительность у больных СД 2. МРА может стать новым «золотым» стандартом визуализации стеноза ПА, учитывая ее эффективность и безопасность, что очень важно для больных СД 2. Большие возможности МСКТ в последнее время реализуются благодаря появлению низко- и изоосмолярных контрастных препаратов, значительно снижающих риск развития контрастиндуцированной нефропатии при условии соблюдения всех мер профилактики [19]. В нашем исследовании оба метода визуализации позволили безопасно верифицировать диагноз у больных СД 2 с СКФ >30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Пациенты с подтвержденным диагнозом стеноза ПА были направлены на консультацию в специализированные учреждения к ангиохирургам.

ИН – прогрессирующее заболевание. Риск прогрессирования зависит от выраженности и распространенности стеноза, сохранности почечной функции к моменту диагностики, активности воздействия на факторы риска атеросклероза. Повреждения паренхимы почек – главный фактор развития терминальной ХПН – развиваются и в отсутствие прогрессирования стеноза ПА как следствие дисфункции внутрипочечной микроциркуляции, принявший характер системного процесса. ИН определяет не только почечный, но и кардиоваскулярный прогноз. Наблюдение в течение 24 мес показало, что у больных с СД 2 и ИН быстрее снижается почечная функция, чаще развиваются серьезные сердечно-сосудистые события и хуже показатели выживаемости. Своевременная диагностика ИН, превентивные меры воздействия на факторы риска, оптимизация методов терапии позволяют улучшить прогноз и качество жизни больных СД 2.

## Выводы

Атеросклеротический стеноз ПА широко распространен среди больных СД 2 с АГ (особенно курящих), перенесших инфаркт миокарда с периферической сосудистой патологией, изолированной систолической АГ, гиперфибриногенемией.

- Дуплексная сонография ПА и брюшной аорты может служить методом скрининга ИН у больных СД 2.

- МРА и МСКТ являются безопасными методами верификации диагноза при условии соблюдения профилактики контрастиндуцированной нефропатии у больных СД 2.

- ИН является фактором риска прогрессирования кардиальной и почечной патологии у больных СД 2.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей. 2006: 110-126
2. Мухин Н. А., Козловская Л. В., Кутырина И. М., Моисеев С. В., Швецов М. Ю., Фомин В. В., Кушнир В. В. Ишемическая болезнь почек. Терапевтический архив, 2003, №6, с.5-11.
3. Coen G, Calabra S, Lai S et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population. *BMS Nephrol* 2003; 4(1): 2
4. Sawicki PT, Kaiser S, Heineman L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus – an autopsy study. *J Intern Med* 1991; 229:489-492.
5. Гордеев А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук 2002, 44с.
6. Courreges JP, Bacha J, Aboud E, Pradier P. Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. *Diabet Metab* 2000; 26 Suppl 4:90-96.
7. Valabhji J, Robinson S, Poulter C et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23:539-543.
8. Goor Y, Peer G, Iaina et al. Nitric oxide in ischemic acute renal failure of streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1996; 39:1036-1040.
9. Angelelli G, Stable I. A, Scardapane A, Rotondo A. Computerized tomography in the study of diabetic kidney. *Radiol Med* 2000; 99:72-80.
10. Rudnick MR, Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role osmolality. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4Suppl5:S28-S33.
11. Choche M., Linas C. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *CGASN* 2006;1:172 - 181
12. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия – М.: Универсум паблишинг, 2000:64
13. Courreges JP, Bacha S, Aboud E. Prevalence and profile of renovascular disease in type 2 diabetic patients with severe hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(8):1059-1063.
14. Darovec V.D., Textor S.C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005: 112; 1362 - 1374
15. Myers DI, Poole LJ, Imam K et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):351-359.
16. Courreges JP, Bacha J, Aboud E, Andre L, Lamarca R. Renal artery stenosis and chronic renal failure in INDDM. *Aarch Mal Coeur Vaiss* 1998; 91(8):1077-1082
17. Van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 1998; 53:986-993
18. Textor S.C. Ischemic nephropathy: where are we now? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15:1974 – 1982.
19. Волгина Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. *Нефрология и диализ* 2006;Т8, №2;176-183.