

Особенности клинической картины и лечения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

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

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

Диабетическая нефропатия (ДН) и ее прогрессирование в хроническую почечную недостаточность (ХПН) стали важным вопросом национального здравоохранения стран Европы, США и Японии. По потребности в лечении гемодиализом или трансплантации почек СД стоит на первом месте в США и делит 2-е и 3-е место в странах Европы. В США основной вклад в ежегодный рост числа больных ХПН (8%) вносят больные СД, оцениваемые как 34% всех случаев [14].

До последнего времени большинство случаев развития ХПН отождествлялось с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Распространенность ДН и ХПН при инсулиннезависимом сахарном диабете (ИНСД) изучена недостаточно, поскольку точное установление времени начала заболевания затруднено, а повышенная экскреция альбумина может наблюдаться и при небольшой длительности заболевания. Данная ситуация начинает постепенно меняться, так как все сложнее игнорировать возрастающее число больных и стоимость всех видов медицинской помощи, направленной на борьбу с этим осложнением СД. Терминальная почечная недостаточность при СД 2 типа развивается значительно реже, чем при СД 1 типа (5-10% и 30-50% случаев соответственно). Однако эти пациенты составляют 90% от всей диабетической популяции, а ХПН, развившаяся вследствие ДН, является у них второй по частоте (после сердечно-сосудистых осложнений) причиной смерти. Национальный фонд США опубликовал данные, согласно которым пациенты с СД 2 типа теперь составляют одинаковое число новых случаев ХПН наряду с больными СД 1 типа [1].

Поражение почек при СД 2 типа

1. **Специфические поражения почек (собственно диабетическая нефропатия):** диффузный гломерулосклероз, узелковый гломерулонефрит.

2. **Неспецифические поражения почек**

● **Инфекционные:** бактериурия, пиелонефрит, карбункул почки, абсцесс почки, папиллярный некроз.

● **Сосудистые:** атеросклеротический нефросклероз, гипертонический нефросклероз.

● **Токсические:** при введении контрастных веществ, злоупотребление ненаркотическими анальгетиками.

● **Нейрогенные:** атония мочевого пузыря (гидронефроз).

● **Иммуновоспалительные:** гломерулонефрит, интерстициальный нефрит.

● **Опухолевые:** паранеопластические нефропатии.

● **Мочекаменная болезнь.**

Поражение почек при СД 2 типа представлено широким спектром, в котором наибольшее клиническое значение имеют диабетический гломерулосклероз, пиелонефрит и инфекция мочевыводящих путей, атеросклеротический нефросклероз, гипертонический нефросклероз. Эти изменения связаны в первую очередь с особенностями метаболических нарушений при СД с характерными микро-макроангиопатиями, склонностью к инфекционным осложнениям и повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. На распространенность и тяжесть поражения почек, кроме того, влияют онкологические заболевания и ятрогенные факторы. Не следует забывать и о гломерулонефрите - одной из наиболее частых причин ХПН в нашей стране.

Особенности поражения почек при СД 2 типа могут быть обусловлены морфологическими изменениями возрастного характера, такими, как склероз мелких почечных артерий и артериол (особенно эфферентных) с гиперперфузией мозгового слоя и уменьшением корковой фракции, фиброз интерстиция мозгового слоя, очаговый гломерулосклероз. Эти изменения ведут к снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшению синтеза простагландинов, что проявляется постепенным (начиная с 40 лет) снижением ацидогенеза, концентрационной способности почек, реабсорбции воды и хлорида натрия, уменьшением почечного эффекта антидиуретического

гормона. Снижение фильтрационной функции почек (более медленное, чем концентрационной способности) связывают с уменьшением коркового кровотока (на 10% каждое десятилетие) и прогрессированием гломерулосклероза так, что к 80 годам общее количество клубочков уменьшается почти вдвое. Благоприятным фоном помимо возрастных нарушений почечной гемодинамики служат снижение иммунной реактивности, нарушение уродинамики (гипокинезия мочеточников, мочевого пузыря, аденома предстательной железы), гипертензивная болезнь, гиперлипидемия с установленным “нефротоксическим” действием липидов [9, 16]. Даже умеренно выраженные воздействия дисметаболизма, создаваемого СД, могут декомпенсировать почку у лиц пожилого возраста.

При СД 2 типа прослеживается такая же, как и при СД 1 типа, зависимость частоты развития ДН от длительности заболевания; тем не менее, течение и клинические проявления ДН отличаются.

Характерная для ранних стадий ДН у больных СД 1 типа гиперфилтрация, т.е. высокая скорость клубочковой фильтрации (более $140 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$), не выявляется у больных СД 2 типа, что, вероятно, связано с выраженностью склеротических изменений в почечной ткани уже в дебюте заболевания у последних [7]. У индейцев Пима с СД (своеобразная природная модель ИНСД) и микроальбуминурией обнаруживается гиперфилтрация [10] (могут играть роль этнические различия популяции больных СД; молодой возраст индейцев позволяет отстраниться от мультиморбидности).

Микроальбуминурия у больных СД 1 типа является важнейшим предвестником клинической стадии ДН, у больных СД 2 типа этот показатель в большей степени связан с развитием сердечно-сосудистой патологии [8]. 55-60% больных СД с микроальбуминурией погибают от инфаркта миокарда или инсульта и лишь 3-5% - от уремии. Микроальбуминурия является не только и не столько предиктором почечных заболеваний (как при СД 1 типа), сколько маркером атеросклероза и преждевременной смерти. Причины повышенной кардиоваскулярной летальности окончательно не выяснены. Это может быть следствием более тяжелой, генерализованной, predisposing к атеросклерозу дисфункции эндотелия, признаком которой является микроальбуминурия [13]. Развитие микроальбуминурии при СД связано с отклонениями в системе гемостаза, коагуляции, а также метаболизма глюкозы и липидов. Последние исследования показали, что микроальбуминурия может представлять независимую манифестацию кардиометаболического синдрома X [5].

Таким образом, определение микроальбуминурии для диагностики ДН при СД не носит специфического характера.

В отличие от этого, макроальбуминурия делает диагноз ДН более вероятным, особенно при наличии ретинопатии [3].

Рядом исследований по изучению структурных изменений почек при СД с микроальбуминурией выявлена гетерогенная картина [2, 4]. Только треть пациентов имели типичную картину диабетического гломерулосклероза, характерную для ДН при СД. Нормальную или близкую к норме структуру почек определили также у трети пациентов; треть пациентов имели “атипичные” образцы почечных повреждений с отсутствием или незначительно выраженными гломерулярными изменениями на фоне диспропорциональных тубулоинтерстициальных изменений, артериального гиалиноза и глобального склероза.

Если при СД 1 типа очерчены критерии диагностики, стадийность ДН, то при СД 2 типа это затруднительно. Каждый случай нефропатии индивидуален, а для пожилых особенно.

В литературе очень мало исследований, посвященных систематическому определению предикторов развития и прогрессирования ДН у больных СД. Наиболее вероятными представляются плохой контроль гликемии, артериальная гипертензия, инфекция мочевыводящих путей, гиперлипидемия, а также генетические факторы [6, 11, 16].

Терапевтические подходы на разных стадиях ДН при СД 2 типа имеют особенности. В ранней субклинической стадии болезни, когда возможно воздействие на ее морфологический субстрат, первоочередная роль среди лечебных мероприятий принадлежит контролю гликемии и стабилизации ее на оптимальном уровне [12, 15]. Этот подход является важным, так как имеет решающее значение для устранения нарушений внутрипочечной гемодинамики, инициирующих диабетический гломерулосклероз. Патологическое значение гипергликемии проявляется и в неферментативном гликировании белков, полиоловом пути обмена глюкозы, нарушенном синтезе гликозаминогликанов и, наконец, прямой глюкозотоксичностью.

Лечение СД, особенно у лиц пожилого возраста, часто остается неудовлетворительным. Для этой возрастной группы характерен плохой контроль гликемии. Врачи иногда не принимают во внимание различные потребности этих пациентов, их отношение к болезни, социальные условия и индивидуальные трудности в вопросах выполнения диетических рекомендаций, физических упражнений и приема лекарств. Несмотря на эти ограничения, существует достаточно доказательств, что хороший контроль является обоснованной целью с реальными краткосрочными и долгосрочными выгодами. Учитывая роль хронической декомпенсации СД в развитии

сосудистых осложнений, жесткие критерии компенсации СД, все больные должны быть обучены принципам терапии СД и самоконтролю за состоянием углеводного обмена.

На начальной стадии ДН при СД могут применяться все сахароснижающие препараты группы сульфонилмочевины, бигуанидов, блокаторов α -глюкозидазы при условии поддержания удовлетворительной компенсации углеводного обмена.

На стадии развернутой картины ДН, тем более при снижении функции почек, когда имеют место необратимые, далеко зашедшие морфологические изменения, требования к достижению идеальной компенсации углеводного обмена ослабевают. Более того, стремление к поддержанию идеальной компенсации СД у больных с выраженной ДН связано с риском развития гипогликемий на фоне снижения или полного исчезновения симптомов - предвестников. На стадии ХПН обязателен перевод на инсулинотерапию, так как большинство пероральных сахароснижающих препаратов метаболизируется и выводится почками. Исключение составляет глюренорм (гликвидон, фирма Boehringer Ingelheim, Австрия), экскретируемый через билиарный тракт, что позволяет использовать его у больных на начальной стадии ХПН.

С развитием ХПН возникают известные трудности в контроле углеводного обмена, связанные с изменениями потребности в инсулине. С одной стороны, при нефросклерозе снижается потребность в экзогенном введении инсулина в связи с нарушением его метаболизма. Этому же способствуют интоксикация, диабетический парез желудочно-кишечного тракта и последующее нарушение всасывания пищи. При отсутствии внимания к этому возникает опасность гипогликемии, а вследствие автономной нейропатии пациенты теряют способность ощущать ее клинические проявления.

При ХПН возрастает резистентность тканей к действию инсулина, устраняемая с началом диализной терапии. Диализ прекращает диспепсические явления, улучшает аппетит, что повышает потребность в инсулине. Гликемический контроль у каж-

дого больного достаточно сложен и должен осуществляться индивидуально. Принято считать, что сеанс гемодиализа не меняет резко потребность в инсулине. Рекомендуются использование при СД диализата, содержащего глюкозу в концентрации 200 мг%, что снижает риск как гипер-, так и гипогликемии. Метаболический контроль при ДН в стадии ХПН крайне важен в комплексе лечебных мероприятий, так как неадекватный гликемический контроль инициирует склонность к инфекционным осложнениям и может приводить к резкому увеличению объема внеклеточной жидкости, включая механизм жажды. Вопросы компенсации СД при ДН сложны и должны учитывать совокупность многих факторов.

Литература

1. Bennett P.H. // Am. J. Kidney Dis. - 1995 - Vol.25 - №25 - P.107-112.
2. Brocco E., Fioretto P., Maurer M. // Kidney International - 1997 - Vol. 52, Suppl. 63 - P.S40-S44.
3. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus // Diabetes Care - 1994 - Vol. 17 - №11 - P.1357-1361.
4. Gambara V., Mecca G., Remuzzi C. et al. - J. Am. Soc. Nephrol. - 1993 - Vol. 3 - P.1458-1466.
5. Groop L., Ekstrand A., Forsblom C. et al. - Diabetologia - 1993 - Vol. 36 - P.642-647.
6. Krolewski A.S., Warram J.H. // J. Diab. Comp. - 1995 - Vol. 9 - №4 - P.277-281.
7. Mogensen C.E. // Diabetes Care - 1994 - Vol. 17 - № 7 - P/770-775.
8. Mogensen C.E. // Diabetologia - 1999 - Vol. 42 - P.263-285.
9. Moorhead J.F. // Lancet - 1982 - №2 - P.1309-1312.
10. Myers B.D., Nelson R.C., Williams C.N. et al. // J. Clin. Invest. - 1991 - Vol. 88 - P.524-530.
11. Sato H., Suzuki S., Kobayashi H. et al. // Clin. Nephrol. - 1991 - Vol. 9 - P.127-133.
12. Stakhouse S., Miller P.L., Park S.K. // Diabetes - 1992 - Vol. 39 - P.989-995.
13. Stehouwer C.D., Nauta J.P., Zeldenrust G.C. // Lancet - 1992 - Vol. 340 - P.319-323.
14. United States Renal Data System 1994 Annual Data Report, Chapter 4 - Incidence and causes of treated ESRD, P.43-54.
15. Vora J., Dolben J., Williams J.D. et al. // Diabetologia - 1993 - Vol. 36 - P.734-740.
16. Zachary T.B. // Diabetes Care - 1996 - Vol. 19 - №4 P.401-404.