

Новое о механизмах развития, диагностике и лечении диабетической нефропатии

(По материалам 37-й встречи Европейской Ассоциации по Изучению Диабета (EASD))

А.С. Северина, М.В. Шестакова

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

9-13 сентября 2001 г. в Глазго (Великобритания) состоялась 37-я встреча Европейской Ассоциации по Изучению Диабета (EASD), где присутствовали ведущие специалисты всего мира. В докладах рассматривались вопросы развития, профилактики и лечения как самого сахарного диабета, так и его сосудистых осложнений. Много внимания было уделено одному из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета — диабетической нефропатии (ДН).

Несколько исследований были посвящены проблемам эпидемиологии ДН. В работах Roper N.A. и соавт. и Joss N. и соавт. показано, что смертность больных СД 1 типа (СД 1) и 2 типа (СД 2) с поражением почек значительно выше, чем среди больных с нормальной функцией почек. Датские исследователи Eshoj O. и соавт. установили наличие достоверной ассоциации возраста, длительности СД, уровня АД, HbA_{1c}, холестерина плазмы с уровнем альбуминурии. Nazim J. и соавт. обнаружили частую выявляемость микроальбуминурии (МАУ) среди детей и подростков, страдающих СД 1, и рекомендовали включить это исследование в скрининг как можно раньше в случае заболевания детей, а также тщательно контролировать гликемию для минимизации риска развития ДН.

Большое количество работ было посвящено структурным и биохимическим изменениям в почках при СД. Так, White K.E. и соавт. показали, что при раннем развитии ДН у больных СД 1 имело место увеличение объема клубочков почек, видимо, за счет увеличения количества мезангиальных клеток и матрикса. В исследовании Dalla M. и соавт. выявлялись изменения структуры подоцитов и их количества, что было связано с экспансией мезангия и утолщением базальной мембраны клубочков при ДН у больных СД 1. Аналогичные изменения обнаружены в почках и у больных СД 2 (Torffvit O. и соавт.).

В патогенезе ДН значимое место отводится роли трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) при ДН. Так, Abrahamian H. и соавт. показали, что этот ростовой фактор может быть показателем по-

вреждения клубочков у больных СД 2. Предполагают, что гипергликемия и Апо-Е₂ —липопротеины у больных СД стимулируют активность протеинкиназы C и TGF $\beta 1$, что способствует развитию гломерулосклероза у больных СД 2 (Burt D. и соавт., Saito M. и соавт.) Другими факторами повреждения ткани почек при СД могут быть: активация экспрессии внутриклеточных молекул адгезии ICAM-1 (Шестакова М.В. и соавт.); высокая активность лизосомальных ферментов (Климонтов В. и соавт.); воздействие предсердного натрийуретического фактора (Moore K.B. и соавт.). Pugliese G. и соавт. показали, что гемодинамические факторы (внутриклубочковая гипертензия, системная гипертония) оказывают на развитие ДН у больных СД большее действие, чем метаболические. Повреждающее воздействие гемодинамических факторов может реализовываться через снижение $\alpha 3 \beta 1$ интегрина (Gnudi L. и соавт.), а также через повышение активности глюкозного транспортера-1, потенцируя токсическое действие гипергликемии (Gruden G. и соавт.).

По-прежнему высокий интерес сохраняется к изучению генетической предрасположенности к развитию ДН. Обнаружены новые гены, ассоциированные с развитием ДН: 5-аллель микросателлитного маркера гена ангиотензиногена (Mollsten A. и соавт.), полиморфный ген эндотелиальной NO-синтазы (Glu298Asp) (Yokota M. и соавт.), CCR5-промотор гена рецептора хемокина (Nakajima K. и соавт.), H63D мутация гена гемохроматоза (Moszulski D.K. и соавт.). В то же время ряд генов оказывает протективный эффект на развитие ДН, в частности, 2 полиморфизма гена предсердного натрийуретического пептида (Nannipieri M. и соавт.).

Важным с клинической точки зрения является выделение целого ряда факторов, определяющих быстрое развитие и прогрессирование ДН. Установлено, что к таким факторам относятся повышенный уровень триглицеридов плазмы (Mauler H. и соавт.), сниженная чувствительность к инсулину (Ruggenti P. и соавт.), нарушение секреции альдостерона в ответ на действие АКГТГ (Kigosh T. и соавт.).

Значительное количество работ было посвящено проблеме лечения диабетической нефропатии. Была продемонстрирована важность диетических мероприятий. Так, Vedovato V. и соавт. показали, что избыточное потребление соли больными СД 2 ведет к повышению уровня АД и степени альбуминурии. Также ими было показано, что инсулинорезистентность может обуславливать повышенную чувствительность к соли, что приводит к повышению внутриклубочкового давления и альбуминурии. Авторы подчеркнули терапевтическую важность регулирования потребления соли у больных СД 2 для предотвращения повреждения почек. В работе Hansen H.P. было продемонстрировано, что ограничение потребления белка улучшает прогноз у больных СД 1 с прогрессирующей ДН.

Большое число работ было посвящено медикаментозному лечению ДН. Особенно активно авторами исследовались эффекты такого класса препаратов, как антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Tan K.C.W. и соавт. показали, что применение Лосартана у больных СД 2 приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой, независимо от его эффекта на АД. Этот препарат предотвращает увеличение МАУ у больных СД 2, не изменяя функции эндотелия. Andersen S. и соавт. обнаружили, что Лосартан оказывает равный ренопротективный эффект у больных СД 1 с артериальной гипертензией и альбуминурией, вне зависимости от генотипа (II или DD) полиморфного гена ангиотензинпревращающего фермента. Christensen P.K. и соавт. изучали влияние применения Кандесартана у больных СД 2 с артериальной гипертензией без поражения почек на скорость клубочковой фильтрации. Они обнаружили, что Кандесартан снижает АД, не оказывая повреждающего эффекта на ауторегуляцию скорости клубочковой фильтрации у этих больных. Yavuz D. и соавт. в своей работе сравнивали эффекты Эналаприла и Лосартана у больных СД 2 с артериальной гипертензией. Было показано, что лечение как одним, так и другим препаратом одинаково эффективно снижает экскрецию с мочой альбумина, гликозаминогликанов, сохраняет отрицательный заряд мембран эритроцитов. Авторы предположили, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II могут оказывать аддитивный эффект на сохранение отрицательного заряда базальной мембраны клубочков.

Многие авторы исследовали применение у больных СД так называемой «двойной блокады» ренин-ангиотензиновой системы: одновременного применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Так, Jacobsen P. и соавт. показали, что применение двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы у больных СД 1 с ДН, устойчивых к традиционной антигипертензивной терапии, оказывает защитный эффект на почки и сердечно-сосудистую систему. Аналогичный эффект был получен Rossing K. и соавт. и Yokota C. и соавт. у больных СД 2 с ДН, также устойчивых к традиционной антигипертензивной терапии, включая максимальные рекомендованные дозы ингибиторов АПФ. Inukai T. и соавт. обнаружили, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II способны уменьшать образование супероксида, как у больных СД, так и у здоровых людей. Антиоксидантный механизм действия этих препаратов может обуславливать торможение прогрессирования ДН у больных СД.

В нескольких работах исследовалось применение ингибиторов АПФ с препаратами других групп. Например, Perez-Maraver M. и соавт. показали, что у больных СД 2 с гипертензией и персистирующей МАУ добавление к терапии ингибиторами АПФ антагониста кальция Дилтиазема за 2 года наблюдения приводило к замедлению прогрессирования ДН до протеинурической стадии. Этот эффект не зависел от уровня АД и метаболического контроля. Подобный эффект был обнаружен Basturk T. и соавт. у больных СД 2 с гипертензией и персистирующей МАУ при добавлении пентоксифиллина к терапии ингибиторами АПФ. Комбинация ингибитора АПФ Цизалаприла с Симвастатином тормозила развитие и прогрессирование ДН в эксперименте вследствие супрессии гломерулярной экспрессии TGF β 1 и снижения фибронектина, ламинина и коллагена IV типа в почках (Yang T. и соавт.).

Важным выводом эпидемиологического исследования Hasslacher C. и соавт. является утверждение о том, что за последние 30 лет прогноз для жизни больных СД с поражением почек заметно улучшился, что связывают с постоянным применением, начиная с 90-х годов, ингибиторов АПФ.