

М.В. Шестакова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва

## Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение

*Диабетическая нефропатия (ДН) — ведущая причина терминальной почечной недостаточности в развитых странах мира. Развитие патологии почек при диабете проходит несколько этапов — от доклинических структурных изменений ткани почек в первые годы болезни до диффузного или узелкового гломерулосклероза через 15–20 лет течения диабета. Ранним маркером ДН является микроальбуминурия (МАУ). Активное лечение ДН на стадии МАУ приводит к регрессии и ремиссии лабораторных признаков ДН у 40–50% больных уже через 2 года лечения. Прогностическими факторами ремиссии ДН являются жесткий контроль гликемии, контроль артериальной гипертензии, особенно в случае применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Обратное развитие морфологических изменений ткани почек при сахарном диабете возможно лишь при длительном (более 10 лет) поддержании нормогликемии.*

**Ключевые слова:** *диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, регрессия и ремиссия диабетической нефропатии, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.*

В последние десятилетия во всех странах мира отмечается стремительный рост численности больных, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почки). Причина этого явления вполне очевидна: увеличение распространенности заболеваний, которые, в первую очередь, приводят к необратимой патологии почек — это, прежде всего, сахарный диабет и гипертензия. Во многих развитых странах мира (США, Германия, Япония) диабетическая нефропатия занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35–45% [1]. В России, по данным регистра Российского диализного общества на 2007 г., больные сахарным диабетом (СД) обеспечены диализными местами лишь на 9,5% (из них 65% — больные СД 1-го типа и только 35% — больные СД 2-го типа), хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах [2]. Согласно данным контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) в регионах России, распространенность диабетического поражения почек при активном скрининге в среднем составила 43%, что в 1,5–2 раза выше показателей региональных регистров [3].

Причины развития патологии почек при СД разнообразны. По данным исследований, проведенных в ФГБУ

ЭНЦ [4], наиболее частые причины развития патологии почек при СД представлены в табл. 1.

Из всех вышеперечисленных специфическим поражением почек при СД, приводящим к развитию диабетического гломерулосклероза, является диабетическая нефропатия (ДН).

### Структурно-функциональные изменения при ДН

Впервые характеристику морфологических изменений ткани почек при СД дали американские патологоанатомы Р. Kimmelsteil и С. Wilson в 1936 г. Они описали картину узелкового гломерулосклероза у 8 пациентов, умерших от разных причин, но имевших одинаковую патологию (СД 2-го типа, артериальную гипертензию, азотемию и нефротический синдром). Гораздо позже (в 80–90-е годы XX столетия) в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что узелковый гломерулосклероз является завершающей стадией морфологических изменений ткани почек в ходе прогрессирования ДН. Самые ранние изменения почечных структур обнаруживаются уже в первые месяцы дебюта СД, и они нарастают по мере длительности диабета.

M.V. Shestakova

Scientific centre of endocrinology Ministry of Healthcare and Social development of Russia, Moscow

## Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment

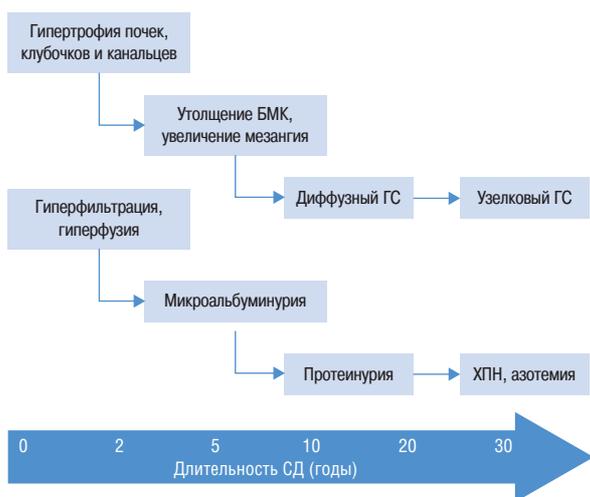
*Diabetic nephropathy (DN) — is a leading cause of terminal renal failure in the developed countries. Kidney pathology development undergoes several stages — from preclinical structural changes in the first years of the disease to diffuse or nodular glomerulosclerosis 15–20 years after the diabetes onset. Microalbuminuria is an early marker of DN. Intensive treatment of DN at the stage of microalbuminuria leads to regress and remission of lab parameters of DN in 40 – 50 % of patients after 2 years of treatment. Prognostic factors of DN remission are: tight glycaemia control, arterial hypertension control, especially while treated with renin-angiotensin blockers. Regress of structural changes of kidney tissue In a diabetic patient is possible only after a long-term (>10yrs) normoglycaemia maintenance.*

**Key words:** *diabetic nephropathy, microalbuminuria, regress and remission of diabetic nephropathy, renin-angiotensin system blockers.*

**Таблица 1.** Причины хронической болезни почек при сахарном диабете

Нозология	Частота встречаемости при сахарном диабете, %
Диабетическая нефропатия	45
Ишемическая нефропатия (стеноз почечных артерий)	30
Гипертензивная нефропатия (поражение ткани почек вследствие артериальной гипертензии)	20
Токсическая нефропатия (токсическое поражение почек вследствие воздействия лекарств или контрастных препаратов)	15
Мочевая инфекция	60

46



**Рис. 1.** Лабораторные маркеры почечной дисфункции

Структурным изменениям почечной ткани соответствуют определенные лабораторные маркеры почечной дисфункции (рис. 1).

Как следует из представленных на рисунке данных, самым ранним лабораторным маркером почечной дисфункции является гиперфильтрация, т.е. увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Она развивается в первые месяцы от начала СД и может сохраняться в течение нескольких лет. В последующие годы при сохраняющейся гипергликемии начинается структурная перестройка почек: утолщается базальная мембрана клубочков (БМК), увеличивается объем мезангия. Наши исследования показали, что первые изменения мезангия появляются в зоне рукоятки клубочка, где формируется максимальный градиент внутриклубочкового гидростатического давления [5]. Вследствие этого нарушается целостность БМК и появляется микроальбуминурия (МАУ) — первый лабораторный маркер диабетической нефропатии. В дальнейшем накопление выраженных структурных изменений приводит к формированию диффузного гломерулосклероза, который, как правило, сопровождается развитием протеинурии и снижением СКФ. На завершающей стадии структурных изменений формируется узелковый гломерулосклероз, клиническим эквивалентом которого является сниженная СКФ, азотемия [6].

Более поздние исследования показали, что МАУ является не самым ранним и не самым специфичным признаком развивающейся патологии почек при СД. В настоящее время ведутся работы по поиску еще более ранних доклинических маркеров структурных изменений ткани почек [7]. Такими маркерами в моче могут быть: коллаген IV типа, факторы роста и цитокины, подоциты (вслед-

**Таблица 2.** Ранние (доклинические) маркеры диабетического поражения почек на основе протеомных исследований мочи

Маркер	Специфичность для диабетической нефропатии
Микроальбуминурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокоспецифична для СД 1-го типа</li> <li>• Не специфична для СД 2-го типа</li> </ul>
Коллаген IV типа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Специфичен для ДН</li> <li>• Появляется в моче вместе с МАУ</li> </ul>
Энзимурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не специфична</li> </ul>
Факторы роста и цитокины	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не специфичны</li> </ul>
Подоцитурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Специфична для ДН</li> <li>• Появляется раньше, чем МАУ</li> <li>• Требуется углубленные исследования</li> </ul>
Нефринурия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Специфична для ДН</li> <li>• Появляется раньше, чем подоцитурия</li> <li>• Требуется углубленные исследования</li> </ul>

ствие отрыва ножек подоцитов от базальной мембраны клубочков) (табл. 2).

### Морфологическая классификация диабетической нефропатии

До недавнего времени структурные изменения почечной ткани при СД носили лишь описательный характер, что не позволяло четко дифференцировать различные стадии развития диабетического гломерулосклероза. В 2010 г. американское общество нефрологов предложило утвердить морфологическую классификацию изменений почечной ткани при СД, которая детально характеризует глубину патологического процесса в почках [8]. Согласно этой классификации, выделяют 4 класса структурных изменений почек при ДН в зависимости от толщины базальной мембраны клубочков, объема мезангия, диаметра просвета капилляров клубочков (рис. 2). Такая классификация позволяет унифицировать клинко-морфологические исследования в области ДН во всем мире.

### Вопросы обратимости диабетической нефропатии

Самым важным вопросом, волнующим каждого клинициста, является возможность регрессии и ремиссии ДН. Под регрессией ДН следует понимать улучшение показателей работы почек, а под ремиссией — их полную нормализацию. При этом следует различать лабораторную и морфологическую (структурную) регрессию или ремиссию ДН.

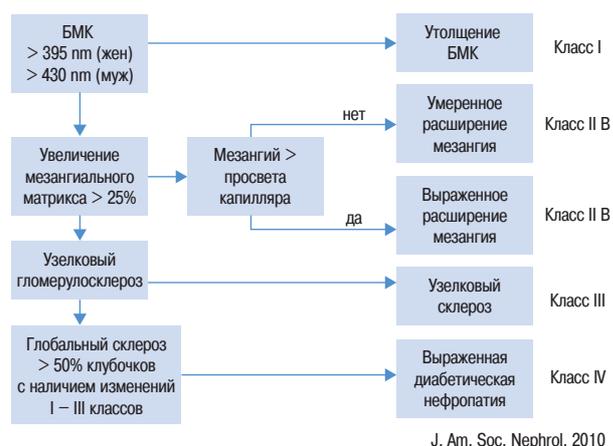


Рис. 2. Морфологическая классификация изменений почечной ткани при сахарном диабете

**Возможности лабораторной регрессии ДН.** Под лабораторной регрессией/ремиссией ДН понимается улучшение, стабилизация или нормализация лабораторных маркеров почечной дисфункции при СД: микроальбуминурии, протеинурии, СКФ. Какие из этих проявлений ДН являются обратимыми?

Ряд долгосрочных исследований, проведенных у больных СД 1 и 2-го типа, позволяют утверждать, что *МАУ является обратимой стадией* поражения почек при СД. Так, в исследованиях EURODIAB [9], STENO-2 [10], S. Araki [11] и Kashiwa study [12] оценивали влияние длительного многофакторного интенсивного лечения больных СД как на частоту прогрессирования нефропатии от стадии МАУ к стадии протеинурии, так и на частоту ремиссии диабетической нефропатии от МАУ к нормоальбуминурии (НАУ) (табл. 3).

Как следует из представленных данных, одновременный интенсивный контроль гликемии и артериального давления значимо чаще приводил к нормализации уровня альбуминурии, чем к ее прогрессированию до степени протеинурии.

В исследовании STENO-2 [10] были статистически оценены факторы прогрессирования и обратного развития ДН (табл. 4). Наиболее значимыми факторами регрессии МАУ до нормоальбуминурии оказались кон-

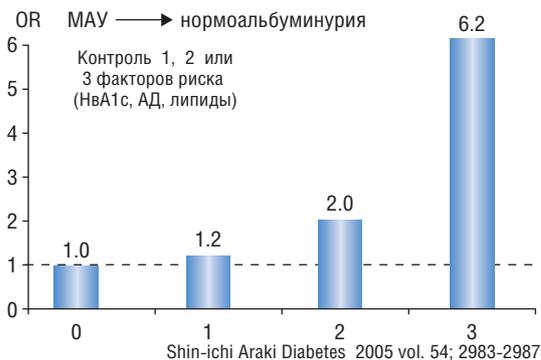


Рис. 3. Прогностические факторы ремиссии диабетической нефропатии

троль гликемии и артериального давления, причем принципиальным является выбор антигипертензивного препарата из средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему.

Все перечисленные исследования доказали, что чем больше факторов риска удается эффективно контролировать, тем выше шансы обратного развития поражения почек. В исследовании S. Araki [11] показано, что шансы нормализации уровня альбуминурии повышались более чем в 6 раз при одновременном эффективном контроле 3 факторов риска: уровня HbA1c, артериального давления и дислипидемии (рис. 3).

**Стадия протеинурии** до настоящего времени считалась *необратимой* и неизбежно ведущей к развитию терминальной почечной недостаточности (тХПН). При этом задача клиницистов заключается в том, чтобы приостановить прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек и максимально продлить додиализный период жизни пациента. Эта цель достигается путем интенсивного контроля гликемии и артериального давления с обязательным применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Так, в исследованиях RENAAL и IDNT у больных СД 2-го типа с протеинурией

Таблица 3. Частота прогрессии и ремиссии диабетической нефропатии в долгосрочных исследованиях

Исследование	Тип СД	Длительность исследования (годы)	Частота прогрессии МАУ → ПУ, %	Частота ремиссии МАУ → НАУ, %
EURODIAB	СД 1	7,3	13,9	50,6
STENO-2	СД 2	7,8	29,0	28,5
S. Araki	СД 2	6,0	16,2	51,0
Kashiwa study	СД 2	8,0	11,0	44,0

Примечание. Здесь и в табл. 4: МАУ — микроальбуминурия, ПУ — протеинурия, НАУ — нормоальбуминурия.

Таблица 4. Факторы прогрессирования и регрессии диабетической нефропатии

Прогрессирование ДН МАУ → ПУ		Ремиссия ДН МАУ → НАУ	
Факторы	OR	Факторы	OR
Повышение HbA1c на 1%	1,43	Снижение HbA1c на 1%	1,48
Наличие ретинопатии	2,93	Начало АГ-терапии	2,32
		Блокада ренин-ангиотензиновой системы	2,94

**Таблица 5.** Динамика морфологических и лабораторных маркеров поражения почек у больных СД через 5 и 10 лет после трансплантации поджелудочной железы

Параметры	Норма	До операции	5 лет после операции	10 лет после операции
Толщина базальной мембраны клубочков (нм)	< 400	590	570	404
Объем мезангия (%)	< 25	33	39	27
Микроальбуминурия (мг/сут)	< 30	103	30	20
Скорость клубочковой фильтрации (мл/1,73м <sup>2</sup> в мин)	> 60	108	74	74

и начальной ХПН препараты из группы АРА (лозартан и ирбесартан, соответственно) снизили риск развития тХПН на 20–23% и увеличили продолжительность додиализного периода в среднем на 3,5 года. При этом додиализный период увеличивался тем больше, и тХПН развивалась тем реже, чем интенсивнее снижалась степень протеинурии у рандомизированных больных [12]. Однако до значений нормоальбуминурии уровень экскреции белка не снизился ни у одного больного.

В 2008 г. закончилось крупнейшее исследование в области СД 2-го типа — ADVANCE (Action in Diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR in controlled evaluation), ставившее целью сравнить прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений СД при интенсивном и стандартном контроле гликемии и артериального давления [13]. В качестве базового препарата в группе интенсивного контроля гликемии использовали гликлазид МВ (Диабетон МВ), в группе интенсивного контроля артериального давления — Нолипрел (ИАПФ Престариум + тиазидоподобный диуретик Индапамид ретард). Через 5 лет наблюдения в группе интенсивного контроля гликемии в отличие от группы стандартного контроля отмечалось достоверное снижение рисков развития МАУ на 9% ( $p=0,02$ ), протеинурии — на 30% ( $p=0,01$ ), прогрессирования МАУ в протеинурию — на 22% ( $p=0,0001$ ). Дополнительный анализ данных этого исследования, представленный на конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов в 2010 г., показал, что интенсивный контроль гликемии позволил не только достоверно снизить риск развития протеинурии, но и обеспечить регрессию ДН у 57% больных. При этом у некоторых больных наблюдалась ремиссия протеинурии до нормоальбуминурии. Анализ лекарственной терапии показал, что в группе интенсивного лечения более 70% больных получали максимальную дозу Диабетона МВ, равную 120 мг/сут. На основании этих данных для Диабетона МВ было зарегистрировано новое показание к применению — профилактика сосудистых осложнений СД путем интенсивного контроля гликемии. Именно это исследование послужило поводом для выпуска на фармацевтический рынок препарата Диабетона МВ в новой дозировке — по 60 мг в таблетке (вместо 30 мг) для более простого режима титрования и достижения максимально эффективной дозы, равной 120 мг/сут.

### Возможности морфологической регрессии диабетической нефропатии

Возможность нормализации лабораторных маркеров дисфункции почек при СД убедительно показана в долгосрочных клинических исследованиях. А соответствует ли положительная динамика альбуминурии обратному развитию структурных изменений почечной ткани? Эти вопросы недостаточно полно изучены в связи с этическими сложностями проведения прижизненной биопсии

почек у больных СД. Единственным на сегодняшний день исследованием, которое позволяет проследить динамику морфологических изменений ткани почек в ходе нормализации углеводного обмена является исследование Р. Fioretto и соавт. [14]. Авторам удалось проследить судьбу 13 больных СД с поражением почек на стадии МАУ, которым была произведена успешная трансплантация поджелудочной железы с достижением полной нормогликемии. Всем больным проводилась прижизненная биопсия почки до операции, через 5 и 10 лет (у 8 больных) после трансплантации. В табл. 5 отражены динамика морфологических изменений ткани почек и соответствующие изменения лабораторных маркеров патологии почек у больных СД до и после трансплантации.

Из представленных характеристик следует, что до операции структурные изменения ткани почек больных СД соответствовали IIВ классу морфологической классификации ДН. При этом клинически определялась МАУ при нормальных значениях СКФ. Через 5 лет после успешной трансплантации поджелудочной железы и стойкого поддержания нормогликемии лабораторные маркеры поражения почек практически нормализовались: отмечалось снижение МАУ; СКФ хоть и снизилась, но оставалась в пределах нормы. Однако регрессии морфологических изменений ткани почек не наступило. По-прежнему сохранялись утолщенными БМК и около 40% объема клубочков занимал мезангий. Только через 10 лет поддержания стабильной нормогликемии было отмечено обратное развитие склеротических изменений почечных клубочков: нормализация толщины БМК, уменьшение до верхней границы нормы объема мезангия. При этом лабораторные маркеры ДН (альбуминурия, СКФ) свидетельствовали о полной ремиссии заболевания.

Это уникальное исследование позволило пересмотреть вопрос о необратимости структурных изменений ткани почек при СД. До сих пор утолщенные БМК и увеличенный в объеме мезангий считались необратимыми. Видимо, это убеждение сформировалось вследствие того, что никогда и никому при СД не удавалось удерживать нормальные показатели гликемии в течение долгого времени. Как следует из исследования Р. Fioretto, для обратного развития выраженных склеротических изменений почечной ткани требуется не менее 10 лет стойкой нормогликемии [14].

Для подтверждения обратимости ДН на стадии выраженной протеинурии необходимо проведение долгосрочных клинических испытаний. В настоящее время в Японии стартовало открытое рандомизированное контролируемое исследование DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan) [15]. Целью этого исследования является изучение ремиссии и регрессии ДН у больных сахарным диабетом 2-го типа с выраженной протеинурией в двух группах: с нормальным уровнем креатинина крови (< 1,2 мг% у мужчин и < 1,0 мг% у женщин) и умеренной ХПН (креатинин крови 1,2–2,5 мг% у мужчин и 1,0–2,5 мг% —

у женщин). В течение 5 лет планируется оценить возможность обратного развития ДН и/или скорость ее прогрессирования до тХПН при условии интенсивного контроля одновременно нескольких факторов риска: гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии. Предварительные результаты ожидают получить к 2014 году.

Профилактика прогрессирования ДН и ее регрессия (ремиссия) важны не только для предупреждения развития тХПН и последующего лечения диализом, но и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, поскольку МАУ, протеинурия и сниженная СКФ являются самостоятельными независимыми факторами риска высокой сердечно-сосудистой смертности.

REFERENCES

1. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(1 Suppl. 1): 1–320.
2. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noi terapii bol'nyh s hronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu v Rossiiskoi Federacii v 1998–2007 gg. *Nefrologiya i dializ.* 2009; 3: 146–221.
3. Maslova O.V., Suncov Yu.I., Shestakova M.V. i soavt. Rasprostranennost' diabeticheskoi nefropatii i hronicheskoi bolezni pochek pri saharom diabete v Rossiiskoi Federacii. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2010; 3: 45–51.
4. Shamhalova M.Sh., Trubicyna N.P., Zaiceva N.V., Shestakova M.V. Osobennosti pochechnoi patologii u bol'nyh saharным diabedom 2 tipa. *Trudnyi pacient.* 2006; 8: 73–76.
5. Shestakova M.V., Neverov I.I., Dedov I.I. Rol' vnutriklyubochkovoii gipertenzii i lipidov v razvitiі diabeticheskoi nefropatii. *Ter. arhiv.* 1993; 6: 61–65.
6. Shestakova M.V., Dedov I.I. Saharnyi diabet i hronicheskaya bolezni' pochek. *M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo.* 2009. 482 s.
7. Otu H.H., Can H., Spentzos D. et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care.* 2007; 30 (3): 638–643.
8. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K. et al. On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21 (4): 556–563.
9. Giorgino F., Laviola L., Cavallo Perin P. et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2004; 47: 1020–1028.
10. G de P., Tarnow L., Vedel P. et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2784–2788.
11. Araki S., Haneda M., Sugimoto T. et al. Factors Associated With Frequent Remission of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2005; 54: 2983–2987.
12. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.-H. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65: 2309–2320.
13. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
14. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E. et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998; 339 (2): 69–75.
15. Shikata K., Haneda M., Koya D. et al. Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010; 87: 228–232.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шестакова Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России  
**Адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11  
**Тел./факс:** (499) 124-45-00  
**У-mail:** nephro@endocrincentr.ru