

М. В. Шестакова, А. В. Воронцов, С. Г. Выхристюк, И. И. Дедов

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

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

Несмотря на многолетний опыт интенсивного изучения механизмов развития диабетического поражения почек и поиска средств эффективного лечения этого осложнения сахарного диабета, диабетическая нефропатия (ДН) по-прежнему занимает 1—2-е место среди причин высокой летальности больных диабетом [6].

Основным патогенетическим фактором формирования ДН является гипергликемия, вызывающая изменения структуры и функции почек. Функциональные почечные нарушения включают в себя развитие высокой скорости клубочковой фильтрации ("гиперфильтрации") и внутриклубочковой гипертензии (т. е. повышенного гидравлического давления в капиллярах клубочков почек) [12]. Оба эти фактора способствуют быстрому развитию структурных изменений в почках. Структурные изменения почек заключаются в утолщении базальных мембран клубочков, нарушении их размеро- и зарядоселективности (что делает их проницаемыми для белка), расширении мезангиального матрикса, с которого и начинается склерозирование почечной ткани, атрофии почечных канальцев [8]. Длительно существующая гипергликемия приводит к необратимым структурно-функциональным нарушениям в почках. Поэтому основным в лечении и профилактике ДН остается тщательная компенсация углеводных нарушений.

Компенсация углеводных нарушений

Наиболее оптимальным уровнем компенсации углеводных нарушений при сахарном диабете, способным предотвратить развитие ДН, считают стойкое поддержание уровня гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) не более 7% (при норме до 6,5 %). При отсутствии возможности контролировать качество компенсации сахарного диабета по уровню $Hb A_{1c}$ необходимо ориентироваться на показатели гликемии натощак и через 2 ч после еды. Гликемия натощак не должна превышать 7 ммоль/л, после еды — 10 ммоль/л (Consensus Guidelines, 1995).

Наилучшей компенсации углеводного обмена у больных инсулинзависимым сахарным диабетом наиболее часто удается достичь с помощью режима интенсивной инсулинотерапии, подразумевающей инъекции инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи и инсулина пролонгированного действия 2 раза в день. Такой режим инсулинотерапии более полно имитирует колебания инсулинемии у здорового человека в течение дня. Применявшийся ранее режим традиционной инсулинотерапии (инъекции инсулина короткого и пролонгированного действия 1 или 2 раза в день) не приводит к адекватной компенсации углеводного обмена (так как часто наблюдаются чередования гипер- и гипогликемии) и, следовательно, не пре-

дотвращает развитие поздних сосудистых осложнений сахарного диабета.

Преимущества интенсивной инсулинотерапии перед традиционной были продемонстрированы в 9-летнем исследовании (DCCT), проведенном в США с 1985 по 1993 г. В этом исследовании было показано, что у больных, находящихся на режиме интенсивной инсулинотерапии, была достигнута лучшая компенсация метаболических нарушений (уровень $Hb A_{1c}$ в среднем не превышал 7,2 %) по сравнению с больными, находящимися на традиционном режиме, что сопровождалось снижением частоты развития ДН в 2—2,5 раза [11].

Однако для эффективной профилактики ДН необходимо поддерживать хорошую компенсацию углеводного обмена постоянно, на протяжении всей жизни, что крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому неизбежно возникает необходимость включения в арсенал средств лечения и профилактики развития ДН медикаментозных препаратов, позволяющих корректировать те или иные функциональные или структурные изменения, вызываемые гипергликемией.

Коррекция функциональных почечных нарушений

Для коррекции нарушений внутрипочечной гемодинамики (гиперфильтрации, внутриклубочковой гипертензии) диabetологи всего мира широко применяют препараты, ингибирующие активность ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл (капотен), эналаприл (ренитек), рамиприл (тритаце) и др. Эти препараты позволяют нормализовать внутрипочечную и системную гипертензию и остановить или существенно замедлить прогрессирование ДН [4]. Начинать их применение следует на самых ранних стадиях ДН (на стадии микроальбуминурии). На стадии протеинурии необходима постоянная терапия этими препаратами. Доказано, что своевременное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволяет снизить скорость прогрессирования ДН в 5—6 раз [4]. Показания и тактика применения этих препаратов в лечении ДН более подробно освещены в наших предыдущих публикациях [1].

Воздействие на биохимические и структурные изменения почечных мембран

Как химическое вещество глюкоза вступает в соединение с белками базальных мембран, изменяя их структуру и биохимический состав. В результате этих биохимических реакций базальные мембраны почек становятся рыхлыми, порозными, проницаемыми для молекул белка. Гипергликемия способствует нарушению синтеза гликозаминогликанов (в частности, гепарансульфата), составляющих основу структуры базальных мембран и обеспечивающих селективную проницаемость

клубочкового фильтра для белков [5]. Утрата этих соединений сопровождается потерей отрицательного заряда базальных мембран клубочков, в результате чего почечные мембраны становятся проницаемыми для отрицательно заряженных молекул альбумина. Вследствие этого развивается альбуминурия, а затем и неселективная протеинурия.

В настоящее время ведутся поиски перспективных препаратов, позволяющих воздействовать именно на структуру и биохимический состав базальных мембран почечных клубочков. Одним из таких препаратов, уже прошедших экспериментальные и клинические испытания, является сулодексид (фирма "Alfa Wassermann", Италия), представляющий собой низкомолекулярный гепарин. Этот препарат, не влияя на свертывающую систему крови, способен повышать содержание гепарансульфата в мембранах клубочков, восстанавливать селективную проницаемость почечного фильтра и предотвращать развитие склеротических процессов в ткани почек.

Мы провели испытание этого препарата у 18 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (9 человек с микроальбуминурией и 9 — с протеинурией). Препарат вводили внутримышечно 1 раз в сутки 5 дней в неделю (с 2-дневным перерывом) в течение 3 нед. У 89 % больных был отмечен достоверный антипротеинурический эффект, достигавший максимума к концу срока лечения, причем экскреция белка с мочой снижалась у больных как с микроальбуминурией, так и с протеинурией. Этот эффект сохранялся в течение последующих 6 нед после отмены лечения, хотя и отмечалась некоторая тенденция к повторному повышению альбуминурии. Кроме того, был отмечен антиатерогенный эффект сулодексида: снижался коэффициент атерогенности сыворотки. При оценке состояния глазного дна у больных, прошедших курс лечения сулодексидом, выявлены положительная динамика при непролиферативной и препролиферативной стадиях диабетической ретинопатии и стабилизация процесса при пролиферативной стадии ретинопатии. Таким образом, этот препарат оказывал благоприятное воздействие не только на течение ДН, но и на стенку сосудов сетчатки.

Другим неизбежным последствием гипергликемии является неферментное гликозилирование структурных белков базальной мембраны клубочков, что также приводит к нарушению их конфигурации и потере нормальной селективной проницаемости для белков. Для прерывания реакции неферментного гликозилирования в эксперименте успешно используют препарат аминогуанидин, который необратимо реагирует с продуктами гликозилирования, тем самым прекращая этот процесс [2]. Однако клинических испытаний этого препарата до настоящего времени не проводилось.

Повышенный метаболизм глюкозы по полиоловому пути под влиянием фермента альдозоредуктазы приводит к накоплению сорбитола (осмотически активного вещества) в инсулиннезависимых тканях, также способствуя развитию поздних осложнений сахарного диабета. Для прерывания этого процесса в клинике используют препараты из группы ингибиторов альдозоредуктазы (толре-

стат, статил). В ряде исследований было продемонстрировано снижение альбуминурии у больных сахарным диабетом I типа, получающих ингибиторы альдозоредуктазы [10]. Однако клиническая эффективность этих препаратов более выражена при лечении диабетической нейропатии или ретинопатии и менее — при лечении ДН. Возможно, это связано с тем, что полиоловый путь обмена глюкозы играет меньшую роль в патогенезе диабетического поражения почек, чем сосудов других инсулиннезависимых тканей.

Воздействие на вазоактивные факторы эндотелия сосудов и тромбоцитов

Эндотелий сосудов и тромбоциты являются клетками, наиболее чувствительными к воздействию высоких концентраций глюкозы. Дисфункция эндотелиальных клеток заключается в гиперпродукции биологически активных веществ, участвующих в процессах внутрисосудистой коагуляции и регуляции тонуса сосудов (эндотелина-1, эндотелиального фактора релаксации, простаглицина) [7]. Дисфункция тромбоцитов в условиях некомпенсированного сахарного диабета проявляется высокой продукцией факторов коагуляции, а также избыточным выбросом тромбоксана A_2 (TXA_2), вызывающего спазм сосудов и гиперагрегацию тромбоцитов. Все перечисленные эндотелиальные и тромбоцитарные факторы, вызывая спазм и тромбоцитическую окклюзию сосудов, способствуют развитию и прогрессированию как микро-, так и макроангиопатий при сахарном диабете. Поэтому медикаментозная коррекция активности этих факторов могла бы способствовать профилактике быстрого прогрессирования поздних сосудистых осложнений сахарного диабета.

Медикаментозные средства, корригирующие синтез вазоактивных факторов эндотелия (эндотелина-1 и эндотелиального фактора релаксации) находятся в стадии экспериментальных разработок и в будущем имеют реальный шанс занять главенствующее место в лечении диабетических ангиопатий. В то же время лекарственные препараты, воздействующие на простаглицин-тромбоксановую систему, уже разработаны и повсеместно применяются в нефрологической практике для лечения хронических почечных заболеваний [9]. В практике диабетологов эти препараты пока еще не получили широкого применения, хотя их использование для лечения диабетических ангиопатий (и прежде всего ДН) патогенетически оправдано. Например, TXA_2 не только вызывает спазм сосудов и гиперагрегацию тромбоцитов, но и оказывает непосредственное повреждающее воздействие на структуру и функцию почек, провоцируя развитие протеинурии и ускоряя процесс склерозирования почечной ткани [3]. В связи с этим нам представилось целесообразным исследовать влияние препарата, блокирующего избыточную продукцию TXA_2 , на функцию почек у больных с ДН. С этой целью мы использовали препарат ибустрин (фирма "Фармация", Швейцария), являющийся ингибитором фермента циклооксигеназы, участвующего в образовании TXA_2 из арахидоновой кислоты. Лечение получали 16 больных инсулинзависимым сахарным диабетом с

протеинурической стадией ДН (протеинурия не превышала 1 г/сут). У всех больных также выявлялись различная стадия диабетической ретинопатии и нарушение кровоснабжения нижних конечностей, диагностированное при проведении доплерографии артерий стоп. Ибустрин назначали по 1 таблетке 2 раза в день (400 мг/сут) в течение 3 мес. По окончании курса лечения отмечено улучшение показателей функции почек: скорость клубочковой фильтрации увеличилась у 13 (81%) больных, суточная протеинурия снизилась у 12 (75%) больных. Эффективность лечения в отношении ретинопатии непосредственно зависела от стадии патологических изменений сосудов глазного дна: среди больных с непролиферативной стадией ретинопатии улучшение отмечалось у 83%, при наличии препролиферативной стадии — у 40% больных, однако у больных с пролиферативной стадией положительная динамика практически отсутствовала. Повышение кровотока в нижних конечностях на фоне лечения ибустрином отмечалось у 62% больных. Столь высокую эффективность ибустрина в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета, обнаруженную в нашем исследовании, можно объяснить своевременным началом применения этого препарата, т. е. на относительно ранних стадиях развития ангиопатий (при протеинурии, не превышающей 1 г/сут; при непролиферативной или препролиферативной стадии ретинопатии; при начальном снижении кровотока в нижних конечностях). На более поздних стадиях сосудистых осложнений эффективность препарата была бы, по-видимому, минимальной. Таким образом, в нашем исследовании подтверждено предположение об эффективности использования препаратов, блокирующих синтез ТХА₂, в комплексном лечении диабетических ангиопатий, особенно при их назначении на ранних стадиях сосудистых осложнений.

В данной статье рассмотрены лишь некоторые из перспективных подходов к лечению ДН. Не исключено, что по мере углубления наших знаний о механизмах развития этого осложнения будут появляться и новые патогенетические средства воздействия на патологический процесс в почках при сахарном диабете. Однако необходимо подчеркнуть, что представленные в данной статье подходы к лечению ДН эффективны только в случае их применения на достаточно ранних стадиях поражения почек — на стадии микроальбуминурии и умеренной протеинурии. На более поздних стадиях нефропатии (на стадии массивной протеинурии и хронической почечной недостаточности) патологические процессы в почках приобретают не зависящее от вызвавших их метаболических пусковых факторов течение, поэтому ни

коррекция гипергликемии, ни медикаментозное воздействие на биохимический состав почечных мембран, ни нормализация секреции вазоактивных факторов не смогут существенно изменить течение ДН и предотвратить ее исход в терминальную почечную недостаточность. В связи с этим основными принципами в лечении и профилактике развития диабетического поражения почек остаются максимально ранняя диагностика этого осложнения (основанная на выявлении микроальбуминурии), поддержание оптимальной компенсации углеводных нарушений и раннее применение патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М. В., Дедов И. И., Шереметьева О. В., Излева А. Я. // Клин. фармакол. тер. — 1993. — № 3. — С. 22—26.
2. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1315—1321.
3. Craven P., Melhem M., DeRubertis F. // Kidney int. — 1992. — Vol. 42. — P. 937—946.
4. de Jong P. E., Heeg J. E., Apperloo A. J. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 19, Suppl. 6. — P. S28—S32.
5. Deckert T., Horowitz I. M., Kofoed-Enevoldsen A. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 764—770.
6. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P., Michael C. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1989. — Vol. 4. — P. 859—863.
7. Jensen T., Feldt-Rasmussen B., Bjirre-Knudsen J., Deckert T. // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — P. 461—463.
8. Mauer S., Steffes M., Ellis E. // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 74. — P. 1143—1155.
9. Niwa T., Maeda K., Shibata M., Yamada K. // Clin Nephrol. — 1988. — Vol. 30. — P. 276—281.
10. Pedersen M. M. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32. — P. 516A.
11. The diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
12. Viberti G. C., Walkner J. D., Pinto J. // International Textbook of Diabetes Mellitus / Eds K. G. M. M. Alberti, R. A. de Fronzo, H. Keen. — Chichester, 1992. — Vol. 2. — P. 1267—1328.

Поступила 12.09.96

M. V. Shestakova, A. V. Vorontsov, S. G. Vykhristyuk, I. I. Dedov — PROSPECTS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Summary. The authors discuss new approaches to the treatment and prevention of diabetic nephropathy based on elimination of the pathogenetic factors of its development. Hyperglycemia, the main triggering factor of vascular complications of diabetes mellitus, induces a cascade of other pathological reactions, such as renal dysfunction, biochemical and structural changes in the basal membranes of renal capillaries, and stimulates the secretion of vasoactive factors of vascular endothelium and platelets. Blocking of these reactions by specific agents inhibits the progress of diabetic nephropathy. The authors share their experience gained in the treatment of diabetic nephropathy with inhibitors of angiotensin-converting enzyme, glycosaminoglycans, and thromboxane synthesis inhibitors. These drugs are more effective if prescribed at the early stages of diabetic involvement of the kidneys.