Диабетическая нефропатия: все ли факторы риска мы учитываем?

М.В. Шестакова, С.А. Мартынов

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В течение последних 10–15 лет диабетическая нефропатия (ДН) во всем мире прочно удерживает первое место среди причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), опережая распространенность тХПН вследствие первичных почечных заболеваний (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз), гипертонического нефроангиосклероза и др. В 2005 г. распространенность ДН у лиц, получающих заместительную почечную терапию, составила в США почти 50%, в Японии и Германии – 30–35%, в России – только 7–10%, хотя потребность в лечении таких больных в России не уступает развитым странам мира. До 70–80-х годов XX столетия среди больных СД в лечении гемодиализом нуждались в основном больные СД типа 1 (до 90%) и небольшая доля приходилась на больных СД типа 2 (до 10%). В последние годы большие опасения внушает растущая тенденция к увеличению потребности в лечении гемодиализом среди больных СД типа 2. Их доля в общей структуре диализной терапии в мире не уступает доле больных СД 1 типа и составляет от 40 до 60%.

Диагностика ДН основывается на достаточно простых методах измерения фильтрационной и выделительной функции почек. Для уточнения стадии поражения почек при СД достаточно определить следующие показатели:

- наличие микроальбуминурии (экскреции альбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/сут);
- наличие протеинурии (экскреция альбумина с мочой более 300 мг/сут или белка в моче более 0,5 г/сут);
- концентрацию креатинина и мочевины сыворотки крови;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Первые два показателя характеризуют проницаемость почечного фильтра, вторые два отражают фильтрационную функцию почек.

Согласно последним рекомендациям Международного общества нефрологов (NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines 2002) выделяется 5 стадий, характеризующих фильтрационную функцию почек (табл. 1). Необходимо учитывать, что все значения СКФ не являются абсолютными величинами, а приведены к стандартной поверхности тела (1,73 м^2) по специальным номограммам.

Таблица 1

Стадии хронического заболевания почек по уровню СКФ		
Стадия	Определение	СКФ (мл/мин • 1,73 м^2)
1	Нормальный уровень или ↑ СКФ	> 90
2	Легкое ↓ СКФ	60–89
3	Умеренное ↓ СКФ	30–59
4	Выраженное ↓ СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	< 15 или диализ

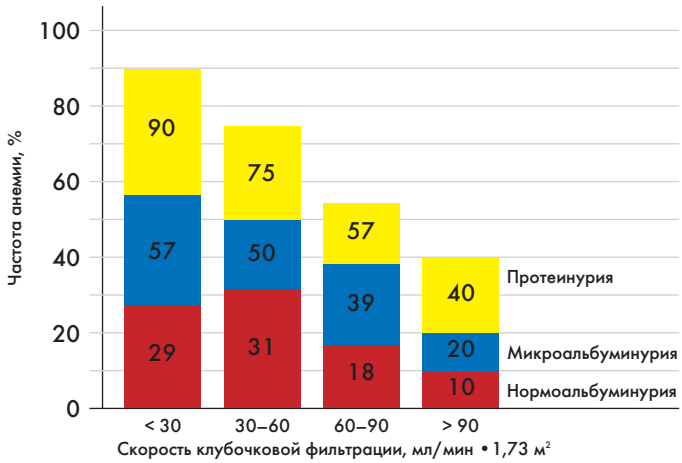


Рис.1. Частота развития анемии при ДН в зависимости от альбуминурии и СКФ.

Определив указанные критерии, мы можем точно установить стадию поражения почек при СД, однако *не можем прогнозировать темпы прогрессирования ДН*, т.е. насколько быстро будет снижаться фильтрационная функция почек и развиваться тХПН, требующая лечения диализом.

Основными факторами, приводящими к быстрому прогрессированию патологии почек при СД, являются неудовлетворительный контроль углеводного обмена (HbA1c > 7,5%), артериальная гипертензия (АД > 130/80 мм рт.ст.), дислипидемия (ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л). Однако не всегда только эти причины могут объяснить быстрые темпы потери фильтрационной функции почек. В последние годы стало очевидным, что ***анемия***, которая ранее рассматривалась только как проявление патологии почек, сама по себе является мощным фактором прогрессирования нефропатии до стадии ХПН и фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Критерии диагностики анемии

Рекомендованные в различных руководствах критерии диагностики анемии у больных с патологией почек близки к определению анемии, принятой ВОЗ (гемоглобин (Hb) <12 г/дл у женщин и <13 г/дл у мужчин) (табл. 2).

Особенности почечной анемии при сахарном диабете

Развитие почечной анемии при СД характеризуется рядом клинических особенностей по сравне-

Таблица 2

Критерии диагностики анемии у больных с хронической болезнью почек

Европейские рекомендации (2004)	Рекомендации США (NKF-K/DOQI) (2001)
• Hb < 115 г/л у женщин • Hb < 135 г/л у мужчин • Hb < 120 г/л у мужчин старше 70 лет	• Hb < 110 г/л у женщин в пременопаузе (≤ 50 лет) и у больных препубертатного возраста • Hb < 120 г/л у женщин в постменопаузе (> 50 лет) и у мужчин

нию с развитием анемии при недиабетическом поражении почек. Во-первых, анемия при СД нередко развивается на очень ранних стадиях поражения почек – при появлении микроальбуминурии (МАУ) – даже при нормальном уровне СКФ, превышающем 90 мл/мин · 1,73 м^2, что не характерно для поражения почек у больных без СД, у которых анемия, как правило, развивается на стадии ХПН (рис. 1).

Этот факт позволил предположить, что обнаружение анемии может служить более ранним маркером поражения почек у больных СД, чем появление МАУ.

Во-вторых, при равной степени снижения фильтрационной функции почек анемия при СД развивается более часто, чем при поражении почек недиабетической природы. Так, по данным исследования KEEP, у больных с ДН частота анемии при СКФ 60–89 мл/мин в 1,5 раза, а при СКФ 30–59 мл/мин почти в 3 раза превышала таковую при недиабетическом поражении почек.

Наконец, при равной степени снижения СКФ анемия при ДН носит более выраженный характер (т.е. значения Hb крови более низкие), чем при поражении почек у лиц без диабета.

Причины развития анемии при диабетической нефропатии

Почки являются основным источником выработки гормона эритропоэтина (ЭПО), регулирующего формирование эритроцитов в костном мозге человека (рис. 2).

При развитии хронического заболевания почек происходит снижение синтеза ЭПО интерстицием почек. В норме снижение уровня Hb сопровождается усилением продукции почечного ЭПО. Однако при СД эта связь нарушается, приводя к тому, что ЭПО-синтезирующие перитубулярные фибробласты интерстиция почек не способны увеличивать продукцию гормона в ответ на анемию. В результате при ДН концентрация ЭПО остается низкой даже при выраженной анемии. В работе K.E. White и соавт. было показано, что морфологические структурно-функциональные изменения в биоптате почек при СД 1 и 2 типа характеризуются увеличенным объемом интерстиция, степень которого обратно пропорциональна клиренсу креатинина крови, что подтверждает роль тубулоинтерстиция в прогрессировании потери функции почек и развитии анемии.

Предполагают, что при СД гипергликемия оказывает блокирующее влияние на почечную продукцию ЭПО вследствие гликозилирования самого гормона, гликозилирования его рецепторов или же вследствие повреждения предшественников эритроидных клеток. Таким образом, снижение концентрации ЭПО в крови при СД может служить ранним маркером тубуло-интерстициального фиброза и прогрессирования ХПН.

Кроме снижения функции почек и более выраженного повреждения тубуло-интерстиция, существенный вклад в раннее развитие анемии при СД вносит нарушение иннервации почек в связи с развитием автономной вегетативной нейропатии, которая также приводит к неадекватной выработке ЭПО при анемии. Показано, что у больных СД и анемией имеются более выраженные признаки периферической и автономной нейропатии (нарушение температурной чувствительности и постуральная гипотензия). Предполагают, что нейропатия приводит к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО.

Обсуждавшееся ранее участие блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II) в развитии анемии у больных СД в настоящее время не нашло своего подтверждения во многих исследованиях. Эти препараты при их стабильном применении могут снижать уровень Hb не более чем на 2–3 г/л, что не имеет существенного клинического значения.

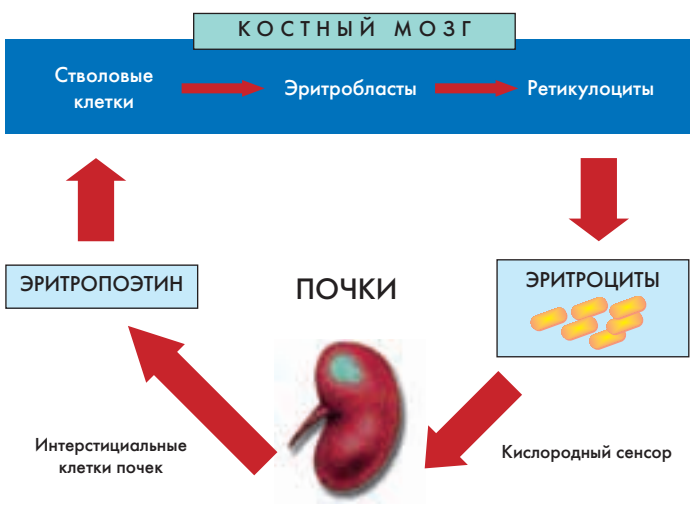


Рис.2. Синтез и действие эритропоэтина.

Анемия как фактор риска прогрессирования сосудистых осложнений при СД

Установлено, что анемия, развившаяся как следствие поражения почек, одновременно является мощнейшим фактором прогрессирования сосудистой патологии при СД. Наличие анемии ускоряет развитие диабетической ретинопатии, нейропатии и самой нефропатии. Так, в исследовании RENAAL было показано, что у больных СД 2 типа выраженность анемии явилась фактором риска удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной почечной недостаточности и смерти больных. В ретроспективном исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН, было установлено, что наличие анемии повышает риск развития ХПН у больных СД 1 типа в 3,3 раза ($p<0,01$), у больных СД 2 типа – в 5,3 раза ($p<0,001$).

Наконец, наиболее опасным осложнением анемии является прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, проявляющееся в стремительном развитии структурных изменений миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) у лиц с выраженной анемией. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей между заболеванием почек, анемией и сердечно-сосудистой патологией был назван «кардиоренальный анемический синдром». Популяционное исследование, включившее 12 065 человек с впервые выявленной СН (из них 26,7% с СД), показало, что у больных с анемией распространенность ХПН, АГ и ИБС была достоверно выше, чем в группе больных без анемии, а выживаемость достоверно ниже ($p<0,0001$). В недавно проведенном исследовании S. Philipp и соавт. выявлено, что у больных СД отмечается достоверное снижение уровня Hb крови по мере увеличения тяжести ХСН с I по IV стадию по классификации NYHA. Среди оцененных факторов риска (класс СН, уровень СКФ, АГ и СД) независимым предиктором развития анемии явилось наличие СД и ХСН IV стадии. В исследовании P.Vlagopoulos и соавт. было изучено прогностическое значение анемии у 3015 больных СД. Анемия была диагностирована у 8,1%, нефропатия – у 13,8% больных. У больных с нефропатией анемия была связана с увеличением риска инфаркта миокарда и смерти от ИБС в 1,64 раза, инсульта – в 1,81 раза и смерти от любых причин – в 1,88 раза.

Причины ускорения сердечно-сосудистой патологии при наличии анемии могут быть объяснены несколькими механизмами: анемия сопряжена с усилением сердечного выброса, увеличением частоты сердечных сокращений, что приводит к развитию гипертрофии левого желудочка сердца. Кроме того, гипоксия тканей, которая неизбежно сопровождает анемию, способствует активации митогенных и фиброгенных эффектов, факторов ангиогенеза и апоптоза.

Таким образом, коррекция анемии может явиться одним из факторов, улучшающих прогноз сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, а также торможения прогрессирования почечной недостаточности.

Лечение почечной анемии у больных СД

Лечение почечной анемии, обусловленной дефицитом синтеза ЭПО, основывается на заместительной терапии препаратами ***генноинженерного ЭПО человека***. Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии при заболеваниях почек от 2004 г. [4], начинать лечение следует при снижении уровня Hb менее 110 г/л (гематокрита менее 33%), при условии измерения не менее 2 раз подряд в течение двух недель и исключении других возможных причин анемии. Данные рекомендации в равной степени относятся к пациентам на додиализной стадии поражения почек, или получающим заместительную почечную терапию гемодиализом/ перитонеальным диализом, или пациентам после трансплантации почки, имеющим почечную анемию. Современные препараты ЭПО представлены в табл. 3.

В настоящее время наиболее испытанным и безопасным препаратом для лечения почечной анемии признан ***эпоэтин бета (Рекормон)***, который можно использовать как для внутривенного, так и для подкожного введения. Однако, исходя из экономических соображений, эпоэтин бета рекомендуют вводить подкожно как на додиализной стадии, так и пациентам, получающим диализ, поскольку необходимая эффективная доза препарата, вводимого подкожно, приблизительно на 20–30% ниже таковой при внутривенном введении. Эпоэтин альфа до недавнего времени был разрешен только для внутривенного введения, поскольку его подкожное введение повышало риск развития парциальной красноклеточной аплазии. Только в начале 2006 г. этот препарат был вновь разрешен для подкожного применения в специально обработанных шприцах. Дарбепоэтин альфа, благодаря углеводному наполнителю, имеет более длинный период полураспада, чем у эпоэтина альфа или бета, что позволяет использовать его один раз в неделю или в 2 недели, однако к настоящему времени этот препарат не зарегистрирован в России.

Учитывая роль анемии в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений СД, предполагают, что своевременная коррекция анемии будет способствовать улучшению выживаемости и качеству жизни больных СД. В настоящее время влияние коррекции анемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование снижения функции почек в популяции больных СД пока изучено недостаточно. По данным многоцентрового исследования PRESAM среди 4333 больных на додиализной стадии ХПН,

Таблица 3

Современные препараты генноинженерного ЭПО человека		
Препарат	Разрешенный способ введения	Кратность введения
Эпоэтин бета (Рекормон)	Подкожно Внутривенно	1–3 раза в неделю 3 раза в неделю
Эпоэтин альфа (Эпрекс)	Внутривенно (подкожно только в специальных шприцах)	3 раза в неделю
Дарбепоэтин альфа (не зарегистрирован в России)	Подкожно или внутривенно	1 раз в неделю

которые через 1 год уже получали заместительную почечную терапию (ЗПТ) (из них 30,8% больных СД), у 68% уровень Hb крови был ниже 11,0 г/дл и только 26,5% больных получали лечение препаратами ЭПО. В группе больных, которые получали терапию ЭПО, частота развития СН и ИБС до начала ЗПТ была достоверно ниже по сравнению с больными без лечения ($p<0,05$). В работе D.S. Silverberg и соавт. показано положительное влияние коррекции анемии у больных СД 2 типа (84 человек) и в группе больных без диабета (95 человек) на течение хронической СН. Так, повышение уровня Hb с 10,41 до 13,1 г/дл у больных СД и с 10,5 до 12,9 г/дл у больных без СД сопровождалось улучшением функционального класса СН на 34,8 и 32,4 % соответственно, а число госпитализаций по ее поводу снизилось на 96,4 и 95,3% соответственно.

В настоящее время ожидаются результаты недавно завершившегося исследования ACORD (The Anemia CORrection in Diabetes), в котором изучались изменения со стороны сердца (масса миокарда левого желудочка (ЛЖ), объем ЛЖ и фракция выброса) и функции почек у больных СД 1 и 2 типа с ДН, получавших терапию эпоэтином бета (НеоРекормон®; Roche Pharmaceuticals) подкожно в течение 15 мес. Начаты исследования CREATE и TREAT, ставящие целью сравнить отдаленные результаты ранней терапии почечной анемии (целевой уровень Hb 130–150 г/л) и отсроченной коррекции анемии (при снижении Hb менее 105 г/л и целевом уровне 105–115 г/л) на развитие сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование почечной недостаточности.

Ряд исследований подтвердил предположения о том, что лечение ЭПО снижает темпы прогрессирования диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии.

Таким образом, основываясь на полученных результатах большинства исследований, можно утверждать, что положительные эффекты терапии ЭПО касаются практически всего сосудистого русла и улучшают качество жизни пациентов (табл. 4).

При назначении препаратов ЭПО необходимо помнить о возможных побочных эффектах лечения. К ним относятся: нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (кроме гипертензии) – 20%; ухудшение течения артериальной гипертензии – 17%; тромботические осложнения (например, тромбоз шунта) – 8,2%.

Чтобы избежать указанных осложнений, терапию ЭПО проводят под контролем общего анализа крови (Hb, гематокрит), значений АД, показателей коагулограммы.

Заключение

Таким образом, если первичные профилактические меры (компенсация углеводного обмена) не привели к предотвращению развития диабетического поражения почек, необходимо оценить, насколько быстро ожидается прогрессирование ДН, и выявить все возможные факторы, приводящие к быстрому прогрессированию этой патологии. К ним относятся, помимо традиционных факторов, гипергликемия – HbA1c>7%, артериальная гипертония >130/80 мм рт.ст., дислипидемия), также и такой ранее мало учитываемый фактор, как **анемия**. Почечная анемия является следствием сниженного синтеза ЭПО интерстицием почек и развивается достаточно рано. Даже на стадии микроальбуминурии и при нормальном уровне СКФ (более 90 мл/мин) анемия может обнаруживаться у каждого пятого больного. В отличие от нефропатий недиабетического генеза, анемия при СД характеризуется более

Таблица 4

Эффекты терапии почечной анемии препаратами ЭПО	
Влияние не сердечно-сосудистую систему	- уменьшение сердечного выброса, ударного объема, частоты сердечных сокращений - уменьшение гипертрофии левого желудочка - снижение риска развития ИБС
Влияние на микрососудистые осложнения СД	- снижение темпов прогрессирования диабетической нефропатии - замедление прогрессирования диабетической ретигнопатии - замедление развития и прогрессирования диабетической нейропатии
Влияние на качество жизни	- повышение работоспособности - повышение толерантности к физическим нагрузкам - улучшение памяти и мышления

тяжелым течением и неадекватно низким синтезом ЭПО в ответ на сниженные значения уровня Hb. Анемия при СД способствует более быстрому прогрессированию как микро-, так и макрососудистых осложнений, повышая риск гибели больных от сердечно-сосудистых катастроф. Имеются данные, что своевременная коррекция почечной анемии с помощью генноинженерных препаратов ЭПО позволяет избежать тяжелых сосудистых осложнений и повысить качество жизни больных СД. Наиболее клинически апробированным препаратом для лечения почечной анемии при подкожном введении является эпоэтин бета (Рекормон). Для оценки роли коррекции анемии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и ее влиянии на прогрессирование нефропатии в настоящее время проводятся несколько международных рандомизированных исследований (ACORD, CREATE, TREAT), которые также позволят решить вопрос о том, когда необходимо начинать лечение анемии и каков целевой уровень Hb.

Литература

1. Шестакова М.В., Кошель Л.В. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа. Тер. Архив 2006; № 5: С.48-55.
2. US Renal Data System/ USRD 2005 Annual Data Report.
3. Zimmer P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic. Nature 2001; 414: 782-787
4. World health organization. Nutritional Anemia: Report of WHO Scienific Group. World Health Organization. Geneva; 1968.
5. Locatelli F, Aljama P, Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 [Supll 2]: ii1-ii47.
6. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic kidney disease; update 2000/ Am J Kid Dis 2001; 37 [Supl 1]: S182-S238.
7. Thomas M.C., Cooper M.E., Rossing K., Parving H.H. Anemia in diabetes: is there a rationale to treat ? Diabetologia 2006; 49: 1151-1157.
8. Craig KJ, Williams JD, Riley SG et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. Diab Care 2005; 28: 1118-1123.
9. El-Achkar T.M., Ohmit S.E., McCullough P.A. et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int 2005; 67: 1483-1488.
10. Al-Khoury S., Afzali B., Shah N. et al. Anemia in diabetic patients with chronic kidney disease – prevalence and predictors. Diabetologia 2006; 49:1183-1189.
11. Yun Y.S., Lee H.C, Yoo N.C. et al. Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. Diab Res Clin Pract 1999; 46: 223-229.
12. Ishimura E., Nishizawa Y., Okuno S et al. Diabetes mellitus increase the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. J Nephrol 1998; 11:83-86.
13. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C. et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. Arch Intern Med 2005; 165: 466-469.
14. White K.E., Bilious R.W. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationship that are similar to type 1 disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1667-1673.
15. Dikow R, Schwenger V, Sch_mig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? Nephrol Dial Transplant 2002; 17 [Suppl 1]: 67-72.
16. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001; 24:495-499.
17. Watkins P.J. et al. Erythropoetin responsive anemia in diabetic neuropathy with and without nephropathy. Diabetologia 1998; 41 [Supll 1]: A309.
18. Winlker A.S., Marsden J., Chaudhuri KR et al. Erythropoetin depletion anemia in diabetes mellitus. Diabet Med 1999; 16:813-819.
19. Stenvinkel P. Anemia and inflammation: what are the implication the nephrologist? Nephrol Dial Transplant 2003; 18 [Suppl 8]: viii17-viii22.
20. Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers in the response to erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1836-1841.
21. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retonopathy. J Clin Epidemiol. 1997; 50: 153-158.
22. Keane W., Brenner B., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabets and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int. 2003; 63: 1499-1507.
23. Silverberg D., Wexter D., Blum M. et al. The cadio-renal anemia syndrome does it exist? Nephrol Dials Transplant 2003; 18 [Suppl 8]: viii7-viii12.
24. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Circulation 2003; 21: 223-225.
25. Philipp S., Ollmann H., Schimk T. Et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 915-919.
26. Vlagopoulos P, Tighiouart H, Weiner D. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 3403-3410.
27. Valderrabano F., Horl W.H., Macdougall I.C. et al. PRE-dialysis survey on anemia management. Nephrology Dialysis Transplant 2003; 18: 89-100.
28. Silverberg D., Wexter D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 141-146.
29. Laville M; Anaemia CORrection in Diabetes trial. New strategies in anaemia management: ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) trial. Acta Diabetol. 2004 ; 41, Suppl 1:S18-22.
30. Gouva C, Nikolopoulos P, Ionnidis J et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004; 66: 753-760.
31. Ritz E. Managing anemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 [Suppl 6]: vi21-vi25.
32. Friedman EA, L'Esperance FA, Brown CD et al. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. Kidney Int. 2003 (suppl): S57-S63.
33. Bianchi R., Buyukakilli B, Brines M et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 823-828.