

Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке

М.В. ШЕСТАКОВА^{1, 2}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные о прогностической ценности генетических маркеров при анализе риска развития хронической болезни почек при сахарном диабете, о новых возможностях ранней диагностики диабетической нефропатии с использованием биомаркеров мочи (нефринурия, подоцинурия) и протеомного анализа мочи на стадии нормоальбуминурии. Дан критический анализ интерпретации показателя микроальбуминурии при сахарном диабете 2-го типа. Рассмотрены нефропротективные свойства новых классов сахароснижающих препаратов — инкретинов и глифлозинов.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, биомаркеры мочи, протеомика мочи, генетическое прогнозирование, нефропротекция.

Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century

M.V. SHESTAKOVA^{1, 2}

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review gives data on the prognostic value of genetic markers when analyzing the risk of chronic kidney disease in diabetes mellitus, those on new possibilities of early diagnosis of diabetic nephropathy using urinary biomarkers (nephrinuria, podocinuria) and proteomic urinalysis at the stage of normoalbuminuria. The interpretation of the index microalbuminuria in type 2 diabetes is critically analyzed. The nephroprotective properties of novel classes of glucose-lowering drugs, such as incretins and gliflozins, are considered.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, urinary biomarkers, urine proteomics, genetic prediction, nephroprotection.

АД — артериальное давление
АУ — альбуминурия
ДН — диабетическая нефропатия
МАУ — микроальбуминурия
НАУ — нормоальбуминурия
НУ — нефринурия

ПУ — подоцинурия
РАС — ренин-ангиотензиновая система
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности
ХБП — хроническая болезнь почек

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) — два хронических неинфекционных заболевания, которые по темпам прироста распространенности превысили эпидемические пороги во всех странах мира, что позволило отнести эти заболевания к неинфекционным эпидемиям XXI века. Согласно данным Международной федерации диабета от 2015 г. распространенность СД на планете колеблется от 4 до 11,5%, в среднем составляя 8,8% [1]. Распространенность ХБП (по совокупности всех стадий) сопоставима или даже несколько превышает таковую для СД и составляет от 8 до 16%, в среднем 10% [2]. СД является лидирующей причиной ХБП в мире [2]. Доля СД среди всех случаев ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) колеблется от 20—30% в странах Европы до 45 и 60% в США и странах Азии соответственно [2]. В Российской Федерации по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества по состоянию на 2011 г. доля больных СД, получающих терапию, замещающую функцию почек, составляла лишь 12,2%, хотя реальная потребность не уступает экономически развитым странам мира [3].

В настоящее время специфическое поражение почек при СД — диабетическая нефропатия (ДН) не относится к фатальным ос-

ложениям СД, поскольку ее развитие можно предупредить [4, 5]. Однако еще около 50 лет назад это осложнение являлось неизбежностью у каждого второго больного СД. Развитие протеинурии — самого первого лабораторного маркера ДН свидетельствовало о необратимости патологического процесса в почках. Отсутствовали методы ранней диагностики ДН. Впервые возможность диагностировать «до-протеинурическую» стадию ДН появилась после публикации статьи английского диабетолога Н. Keen в 1969 г., который ввел термины «микроальбуминурия» (МАУ), т.е. увеличение экскреции альбумина с мочой в отсутствие явной протеинурии в клинических анализах мочи, и «макроальбуминурия», что соответствует явной протеинурии [6]. Он же предложил методы измерения альбуминурии (АУ). Однако всемирное признание

Контактная информация:

Шестакова Марина Владимировна — проф., дир. Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», зав. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, чл.-корр. РАН; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Категории АУ по классификации KDIGO от 2013 г. [8]

АУ (альбумин/креатинин в моче)		
A1	A2	A3
Норма или незначительное повышение	Умеренное повышение	Значительное повышение
<30 мг/г	30—300 мг/г	>300 мг/г
<3 мг/ммоль	3—30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль

этот метод как золотой стандарт ранней диагностики ДН получил лишь в начале 80-х годов прошлого века. До этого времени отсутствовали четкие представления о роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии диабетического поражения почек, а также лекарственные препараты, способные эффективно блокировать эту систему (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и доказательная база, свидетельствующая о нефропротективной активности этих препаратов. Поэтому продолжительность жизни больных СД от момента появления протеинурии до развития ТСПН не превышала 10 лет. Выживаемость пациентов при использовании диализных методов лечения была крайне низка.

В настоящее время возможности ранней доклинической диагностики ДН существенно расширились. МАУ по-прежнему остается важнейшим маркером развивающейся нефропатии при СД 1-го типа, но при СД 2-го типа трактовка этого показателя претерпела изменения. Установлено, что МАУ не является специфичным предиктором ДН при СД 2-го типа, а в большей степени отражает дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудистого русла и является доказанным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. МАУ может появляться при состояниях, не связанных с ДН, — при больших физических нагрузках, высокобелковой диете, лихорадке, мочевой инфекции, длительной артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности. Экскреция альбумина с мочой имеет высокую вариабельность, доходящую до 40% при последовательно выполненных измерениях. Наконец, установлено, что значения экскреции альбумина с мочой при СД 2-го типа не всегда синхронизированы с изменением фильтрационной функции почек; в частности, у 50% больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может быть снижена даже при нормальном уровне альбумина в моче [7]. В связи с указанными ограничениями в интерпретации показателя, соответствующих терминам «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия», эксперты по разработке Глобальных рекомендаций в области заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) в 2013 г. предложили более не использовать эти термины, а оценивать соотношение экскреции альбумина и креатинина мочи в утренней порции мочи (см. таблицу) [8].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что повышенная АУ (на уровне А2) не является самым ранним маркером патологии почек при СД. Внедрение протеомного анализа мочи с использованием капиллярного электрофореза в сочетании с масс-спектрометрией позволило обнаружить в моче новые биомаркеры, которые прогнозируют развитие ДН в среднем на 1,5–2 года, а у ряда больных на 5 лет раньше, чем АУ уровня А2 [9]. В настоящее время получен набор из 65 биомаркеров мочи, который позволяет прогнозировать развитие ДН с высокой чувствительностью и специфичностью. Эти биомаркеры характеризуют повреждение почечных клубочков, канальцев или свидетельствуют о развитии окислительного стресса и воспаления в интерстициальной ткани почек [10] (рис. 1).

Среди маркеров повреждения клубочкового аппарата почек несомненный интерес вызывает экскреция с мочой специфических подоцитарных белков — нефрина и подоцина, выделение которых в мочу происходит при повреждении подоцитов метаболитическими, гемодинамическими или иммунологическими факторами. Сотрудниками ФГБУ «Эндокринологический научный центр» и Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных

болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведена исследовательская работа по выявлению иммуноферментным методом нефринурии (НУ) и подоцинурии (ПУ) у больных СД 1-го и 2-го типов на разных стадиях ДН [11]. Оказалось, что даже при нормоальбуминурии (НАУ) экскреция с мочой нефрина и подоцина повышена у 63 и 78% больных (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют, что подоциты при СД повреждаются гораздо раньше, чем нарушается проницаемость клубочкового фильтра, т.е. до появления МАУ. Следовательно, определение уровней в моче нефрина и подоцина может применяться для ранней, доклинической диагностики ДН и мониторинга дисфункции клубочкового аппарата при СД.

Нефрологи уже давно ведут споры о том, что более точно описывает функцию почек: экскреция альбумина с мочой, характеризующая проницаемость почечного фильтра, или СКФ, указывающая на состояние фильтрационной функции почек. В этом отношении вызывает интерес работа американского диабетолога-нефролога А. Krolewski [12], который в течение 25 лет prospectively наблюдал состояние функции почек у больных СД 1-го типа, исходно имеющих сохранный СКФ (в диапазоне от 110 до 150 мл/мин/1,73 м²) и нормальную экскрецию альбумина с мочой. По мере наблюдения больные были разделены на 2 группы: 1-я — со стабильной или незначительно снижающейся СКФ в течение всего периода наблюдения; 2-я — с прогрессирующим снижением СКФ в среднем на 3,5 мл/мин/год. Столь быстрое снижение СКФ во 2-й группе предшествовало появлению МАУ приблизительно на 2 года. В дальнейшем прогрессирующее снижение СКФ в этой группе сохранялось на уровне от 3,3 до 21% в год, приводя к развитию ТСПН через 5–15 лет (при сверхбыстром прогрессировании) или через 25–30 лет (при умеренной скорости прогрессирования). При сопоставлении динамики СКФ и уровня АУ показано, что СКФ прогрессирующе снижалась у каждого десятого больного с НАУ (10%), каждого третьего — с МАУ (32%) и каждого второго — с протеинурией (50%). Таким образом, быстрый темп снижения СКФ (более 3,5 мл/мин/год) позволяет прогнозировать развитие терминального поражения почек у больных СД даже на стадии НАУ при исходно нормальной СКФ [12]. Пока трудно определить, что является первопричиной столь раннего прогрессирования патологии почек при СД (повреждения клубочков, канальцев или интерстициальной ткани). Большие надежды возлагаются на протеомные, пептидомные и метаболомные исследования мочи у больных СД на стадии НАУ, которые позволят не только рано диагностировать диабетическое поражение почек, но и помогут выявить те самые биомаркеры, которые будут адресно указывать на источник первичного нарушения ткани почек [13].

Диабетическое поражение почек возникает лишь приблизительно у 40% больных СД, и развитие этого осложнения не всегда можно объяснить только неудовлетворительным контролем гликемии или артериального давления (АД). Эти данные свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию ДН. Поиски генетических предикторов в развитии ДН ведутся активно [14], для чего используются различные технологии, в том числе изучение полиморфных маркеров генов-кандидатов, т.е. генов, продукты экспрессии которых участвуют в патогенезе данного заболевания. В ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в течение последних 5 лет велась работа по поиску ассоциации риска развития патологии почек при СД 2-го типа с генами, кодирующими факторы эндотелия (NOS3), липидного обмена

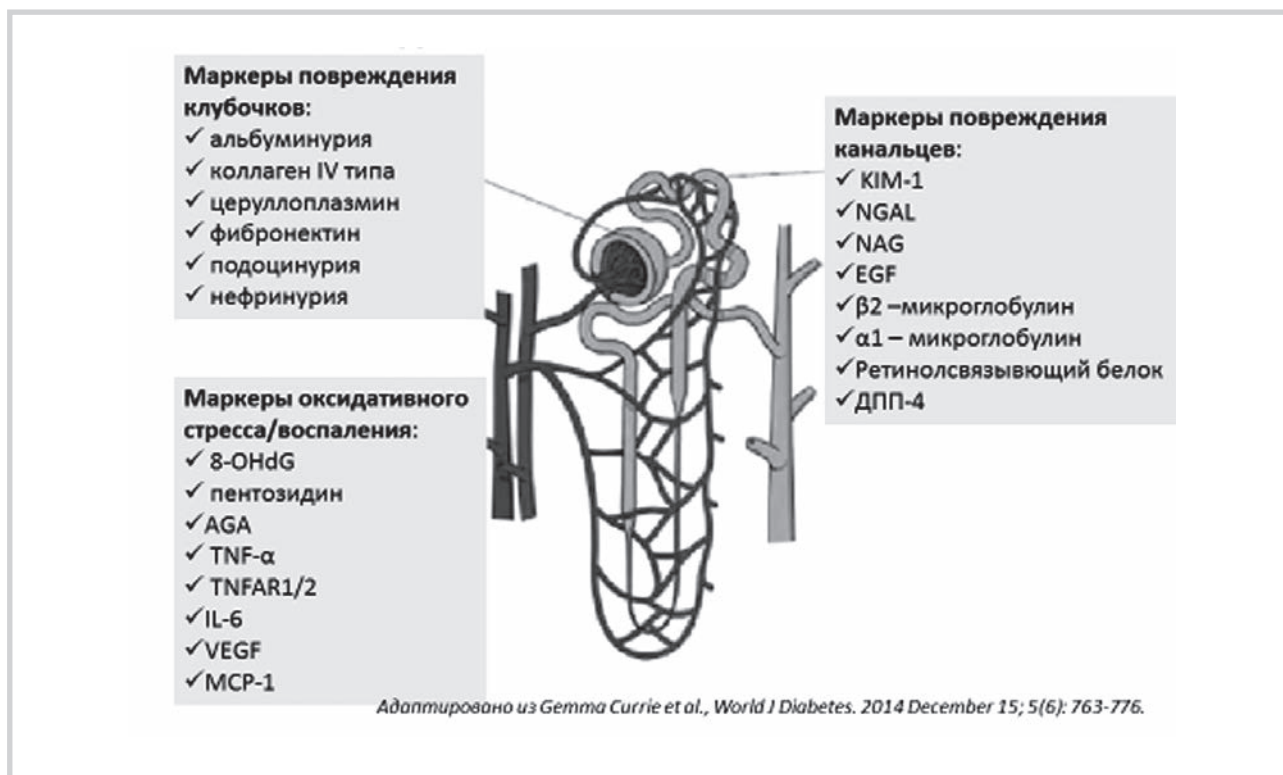


Рис. 1. Протеомные маркеры мочи в ранней диагностике ДН.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM1 — молекула повреждения почек 1-го типа; NAG — N-ацетил-b-d-глюкозаминидаза; 8-OHdG — 8-оксо-7,8-дигидро-2'-деоксигуанозин; AGA — α -кислый гликопротеин; TNFAR1/2 — рецепторы 1-го и 2-го типов α -фактора некроза опухоли ; IL-6 — интерлейкин-6; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4-го типа; MCP-1 — моноцитный хемоаттрактантный белок 1-го типа.

(APOB) и секреции инсулина (KCNJ11, TCF7L2), продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических звеньях поражения почек при СД [14]. При комплексном анализе изученных маркеров у 435 больных СД 2-го типа определяющее значение имело накопление генотипов риска: в отсутствие генотипов риска патология почек развивалась редко; при накоплении предрасполагающих генотипов, особенно их комбинаций, риск развития ХБП многократно увеличивался (рис. 3). Эти данные позволяют использовать набор полиморфных маркеров в качестве генетического диагностикума с целью прогнозирования ХБП у больных СД 2-го типа и формирования групп риска развития патологии на доклиническом этапе.

Основным принципом профилактики и лечения ДН является коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, в частности поддержание хорошего гликемического контроля (гликированный гемоглобин — HbA_{1c} <7%), нормализация системного АД (<130/80 мм рт.ст.), снижение внутр клубочковой гипертензии, устранение дислипидемии. Стандартными средствами, утвержденными всеми международными алгоритмами для лечения ДН, остаются блокаторы РАС: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Одновременно разрабатываются новые классы нефропротективных препаратов, прерывающие цепочку патологических изменений в почках, вызванных гипергликемией или другими факторами: блокаторы гликирования белков, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы ростовых факторов (анти-VEGF, анти-TGF- β , анти-CTGF), антагонисты эндотелина-1 и др.

Большой интерес ученых вызывает идея синтезировать препараты, которые обладая сахароснижающим действием, одновременно оказывали бы и нефропротективное действие, не опосредованное контролем гликемии. Практически ни один из саха-

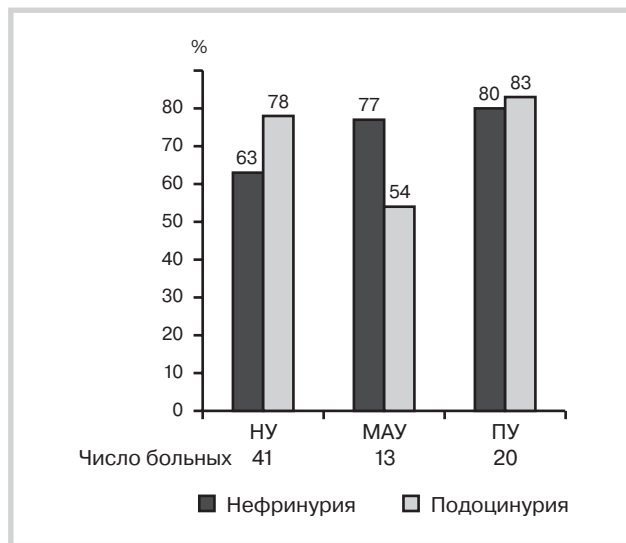


Рис. 2. Частота выявления ПУ и НУ у больных СД [11].

Указана частота выявления ПУ и НУ, превышающих 75-й процентиль значений в контрольной группе условно здоровых лиц; НУ >5,84 нг/мл, ПУ >1,73 нг/мл.

роснижающих препаратов, используемых до настоящего времени (метформин, препараты сульфонилмочевины, глиниды, гли-

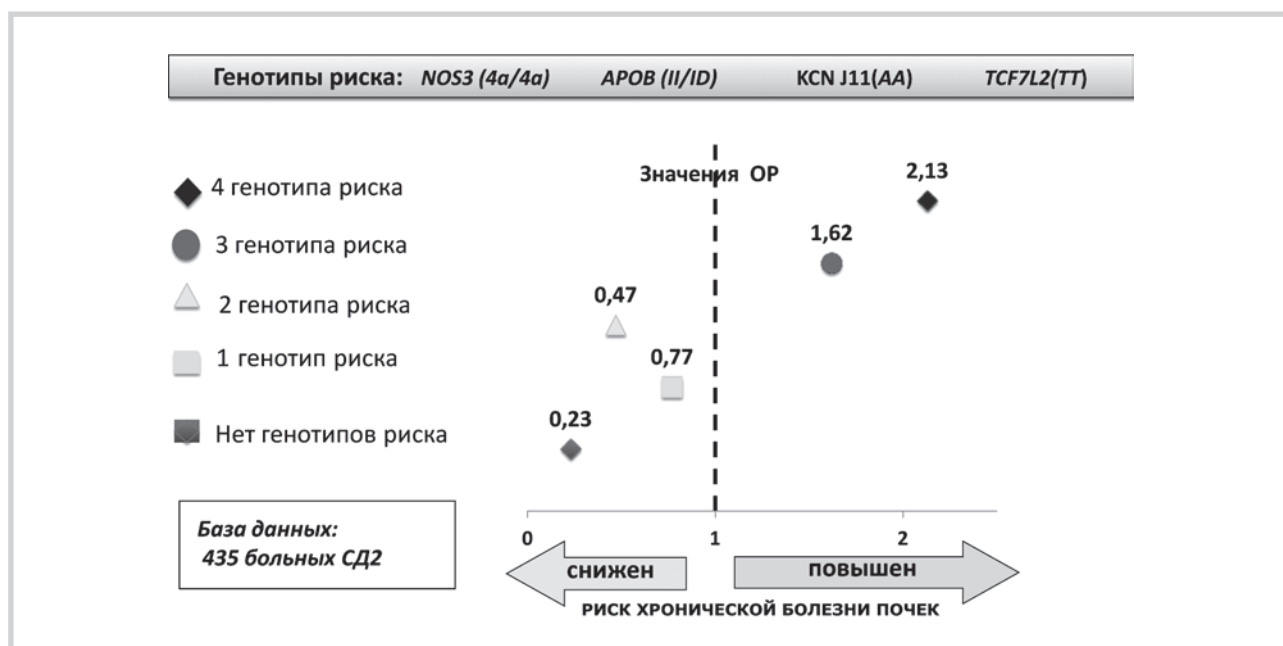


Рис. 3. Риск развития ХБП при СД 2-го типа в зависимости от генотипа.

тазоны, инсулин), не оказывает защитного действия на почки. Более того, все перечисленные препараты (кроме инсулина) имеют ограничения по их применению при ХБП III–IV стадии вследствие опасности их кумуляции и развития негативных эффектов. За последние 7–8 лет для лечения больных СД стали применять инновационные группы гипогликемизирующих препаратов, которые могут оказывать потенциальное защитное действие на почки. Это препараты инкретинового ряда (ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа). Механизм их защитного действия на почки связан со снижением процессов воспаления в почечной ткани, усилением натрийуреза, подавлением активности PАС, умеренным снижением АД [16]. Клинические исследования показали, что лечение этими препаратами приводит к достоверному уменьшению МАУ, а также снижению экскреции с мочой других биомаркеров (коллагена IV типа, TGF- α), свидетельствующих о патологии ткани почек. Причем этот эффект не зависел от их сахароснижающего действия. В настоящее время продолжают крупными рандомизированными клиническими исследованиями по изучению почечных эффектов этих препаратов: исследования CARMELINA и MARLINA оценивают эффективность линаглиптина, исследование LIRA-RENAL — эффективность лираглутида.

Совсем недавно (3–4 года назад) в арсенале диабетологов появилась еще одна новая группа сахароснижающих препаратов — глифлозины (дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин). Механизм их действия опосредован блокадой натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) в почечных канальцах, что вызывает выраженную глюкозурию и тем самым приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Предварительные данные исследований свидетельствуют, что эти препараты оказыва-

ют прямое нефропротективное действие, снижая внутрисосудистую гипертензию и гиперфильтрацию, а также опосредованное защитное действие на ткань почки в связи с их способностью снижать массу тела, АД и уровень мочевой кислоты [16]. Более убедительные данные о почечных эффектах глифлозинов ожидается получить в 2019 г. после окончания 5-летнего рандомизированного исследования CREDENCE, спланированного специально для изучения влияния канаглифлозина на почечные исходы у больных СД с выраженной ДН.

Заключение

Представленные в статье данные свидетельствуют, что возможности диагностики и прогнозирования развития диабетического поражения почек в настоящее время существенно расширились и сместились в зону максимально ранней диагностики — на стадии НАУ. Теперь даже до появления МАУ (признанного эталонного маркера ДН) можно прогнозировать риск развития нефропатии, используя специфические биомаркеры мочи с помощью протеомного анализа. Анализ набора генетических полиморфных маркеров риска дополняет возможности раннего прогнозирования ДН. Все эти усилия по ранней диагностике диабетического поражения почек необходимы для того, чтобы своевременно выделить среди пациентов с СД группы высокого риска развития ХБП с целью выбора максимально эффективного превентивного персонализированного лечения, в том числе выбора сахароснижающего препарата с потенциальными нефропротективными свойствами.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.
- Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2014;16(1):11-127.

4. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? *Российский медицинский журнал*. 2001;9(24):1095-1097.
5. Шилов Е.М., Мухин Н.А., Фомин В.В., Кутырина И.М., Кузнецова А.В. Диабетическая нефропатия и почечная недостаточность — фатальная ли неизбежность? *Врач*. 2006;11:19-22.
6. Viberti G, Karalliedde J. Commentary: The birth of microalbuminuria: a milestone in the history of medicine. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):18-20.
7. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-2883.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3:S1-S150.
9. Zürbig P, Jerums G, Hovind P et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2012;61(12):3304-3313.
10. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014;5(6):763-776.
11. Шукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2015;10:62-66.
12. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(6):954-962.
13. Klein J, Bascands J-L, Mischak H, Schanstra JP. The role of urinary peptidomics in kidney disease research. *Kidney International* (2016) in press; <http://dx.doi.org/10.1016/>
14. Brennan E, McEvoy C, Sadlier D, Godson C, Martin F. The Genetics of Diabetic Nephropathy. *Genes*. 2013;4:596-619.
15. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2. *Сахарный диабет*. 2014;3:23-30.
16. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P et al. Nephroprotection by Hypoglycemic Agents: Do We Have Supporting Data? *J Clin Med*. 2015;4:1866-1889.

Поступила 09.02.2016