

**Багрий А.Э., Ефременко В.А., Шверова О.И.,
Титиевская А.И., Семенюк Ю.В.**

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ
НЕФРОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА,
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА,
ЛЕЧЕНИЕ**

Донецк 2021

Актуальность

- Диабетическая нефропатия (ДНП) – классическое **макрососудистое осложнение** сахарного диабета (СД)
- Развивается через 10-15 лет от начала СД2 и через 20-40 лет от начала СД1
- **ДНП развивается у 30–40 % больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Это ведущая причина терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) во всем мире.**
- Доля людей с ДНП в структуре пациентов, получающих лечение **заместительной почечной терапии, достигает 40 %.**
- ДНП ассоциируется со **значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза.**
- За последние 5 лет произошли **существенные изменения** в подходах к лечению лиц с ДНП

Патогенез

- Ключевой патологический фактор – **гипергликемия**

- Выделяют 5 этапов развития:

1. Гломерулярная гиперфилтрация

2. { Альбуминурия

3. { Протеинурия



**Ключевой фактор
гломерулярного повреждения**

4. Явная ДНП со снижением функции почек

5. Терминальная стадия почечной недостаточности

Клиническая картина

- Начальный этап развития ДНП (гломерулярная гиперфилтрация) протекает **без клинических проявлений** в течение 5-15 лет
- Возможные клинические проявления: протеинурия (от минимальной до массивной), мочевого синдром, нефротический синдром
- Далее – развиваются присущие диабету и ДНП сердечно-сосудистые осложнения: **ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность, другие микро- и макрососудистые осложнения СД**

Диагностика

В основе диагностики лежат следующие клинико-лабораторные данные:

- Гипергликемия
- Протеинурия (от минимальной до большой)
- Возможно – микрогематурия, цилиндрурия
- Развитие и/или усугубление существующей артериальной гипертензии (АГ)
- Постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вплоть до выраженной и тяжелой почечной недостаточности (ХБП 3-5 стадий)
- **Биопсия при ДНП не выполняется**

Компоненты лечебной стратегии при ДНП

1. Изменения образа жизни
2. Контроль артериального давления
3. Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
4. Лечение гиперлипидемии
5. Назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
6. Контроль гликемии

Каждый из этих компонентов - необходимое и очень важное звено в лечебной стратегии при ДНП

Изменения образа жизни

- **Рациональное, сбалансированное и здоровое питание:** увеличение овощей и фруктов, пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально ограничиваются рафинированные углеводы, сладкие напитки.
- **Поощряется употребление некрахмалистых овощей и фруктов** (зеленые яблоки, огурцы, белокочанная, краснокочанная и брюссельская капуста, укроп, лук, петрушка, салаты, щавель, шпинат, цуккини, болгарский перец, зеленые – в стручках – горох и фасоль) и **уменьшение доли – крахмалистых** (картофель, кукуруза, банан, свекла, морковь, сухие бобы гороха и фасоли, топинамбур, кабачок, патиссон, тыква, редис, редька, цветная капуста)

Изменения образа жизни

Ограничение белка:

- **На додиализном этапе** – прием белка в количестве 0,8 г/кг массы тела больного в день
- **На диализе** - рекомендуется потребление белка в количестве 1,0–1,2 г/кг массы тела в сутки.

Ограничение в рационе поваренной соли <5 г/сут

Изменения образа жизни

- **Регулярная дозированная физическая** активность не менее 150 мин в неделю, при невыполнимости – всемерно поощряется расширение физической активности в соответствии с сердечно-сосудистыми и физическими возможностями больного
- **Снижение массы тела** больным с ДНП, имеющим ожирение, если уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у них ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Специально стремиться к снижению массы тела при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² обычно считают нецелесообразным
- **Отказ от курения** рекомендуется всем лицам с ДНП

Контроль артериального давления

- Больным с ДНП в дополнение к контролю АД при визитах к врачу рекомендуется **регулярный самоконтроль АД**, при необходимости – проведение его **амбулаторного мониторингования**.
- Назначение гипотензивных лекарственных средств в дополнение к изменениям образа жизни рекомендуется больным с ДНП, если уровень **АД у них $\geq 140/90$ мм рт. ст.** (у лиц в возрасте **≥ 80 лет – $\geq 160/90$ мм рт. ст.**).
- **Целевыми** для них являются величины систолического АД в пределах **120–129 мм рт. ст.**, диастолического АД – **70–79 мм рт. ст.** (для больных в возрасте **≥ 65 лет – систолического АД – 130–139 мм рт. ст.)**

Контроль артериального давления

Препараты первой линии – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или сартаны, к которым добавляют блокаторы кальциевых каналов и/или тиазидовые / тиазидоподобные диуретики

В качестве дополнительных антигипертензивных средств по мере необходимости могут также использоваться:

- 1. Петлевые диуретики (в первую очередь при СКФ <30–45 мл/мин/1,73 м²)**
- 2. β-адреноблокаторы (особенно у постинфарктных, у лиц с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, а также у молодых женщин, планирующих беременность)**
- 3. Препараты центрального действия (например моксонидин);**
- 4. α-адреноблокаторы (например доксазозин);**
- 5. Спиринолактон (особенно при резистентной АГ, если СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²)**
- 6. Возможно – нитраты (у пожилых в сочетании с ИБС).**

Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Доказана способность этих препаратов замедлять прогрессирование ДНП, снижать риск развития тПН и улучшать сердечно-сосудистый прогноз

- иАПФ должны быть назначены лицам с СД, имеющим **АГ** и **микроальбуминурию (МАУ) / протеинурию** даже если уровни АД у них не повышены
- В течение **2–4 нед** после начала приема либо повышения дозы ингибитора АПФ или сартана необходим особенно **тщательный контроль уровней АД, калия и креатинина сыворотки крови.**
- Если в течение этого времени содержание креатинина не повысилось более чем на 30 % по сравнению с исходным, использование ингибиторов АПФ или сартанов можно продолжать.

Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

- **Женщинам детородного возраста**, принимающим любые из блокаторов РААС, **рекомендуется эффективная контрацепция**. Прием этих препаратов необходимо прервать у женщин, планирующих беременность, а также при наступлении беременности на фоне их использования.
- При развитии **гиперкалиемии** на фоне приема ингибиторов АПФ или сартанов при возможности на начальном этапе **желательно не отменять эти препараты и не снижать их дозу**, но использовать другие меры для уменьшения уровней калия сыворотки крови
- При развитии **выраженной гипотензии** с клиническими проявлениями, а также **гиперкалиемии**, не контролируемой использованием иных подходов, рекомендуется **уменьшение дозы или отмена** ингибитора АПФ или сартана.

Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

- Не следует **комбинировать ингибитор АПФ и сартан друг с другом**. Их также не комбинировать с прямыми ингибиторами ренина.
- **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов** эффективны в лечении резистентной АГ. Их применение (особенно в сочетании с ингибитором АПФ или сартаном) **может повышать риск развития гиперкалиемии и снижения функции почек** и требует особой осторожности.

Лечение гиперлипидемии

Общие принципы использования гиполипидемических препаратов при ДНП на фоне СД обоих типов

1. Больным с ДНП рекомендуется **оценка липидного профиля** (общий ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП, а также ТГ)
2. **Сердечно-сосудистый риск** при ДНП всегда оценивается как **очень высокий**
3. У лиц с ДНП, не получающих диализного лечения, в том числе у реципиентов почечных трансплантатов в дополнение к изменениям образа жизни рекомендуется назначение ГЛП;

Лечение гиперлипидемии

Целевые уровни ХС ЛПНП:

1. **< 1,8 ммоль/л** или **снижение на 50 %**, если исходный уровень составлял 1,8–3,5 ммоль/л
2. При хорошей переносимости используемого препарата – **< 1,4 ммоль/л**
3. Если в течение последних **2 лет** применения ГЛП имели место **≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений** – **<1,0 ммоль/л**;

Лечение гиперлипидемии

- Обычно рекомендуется прием статина предпочтительно в **высокой или максимальной переносимой дозировке**, а при наличии факторов, ограничивающих ее применение (например возраст >75 лет), – в умеренной дозе
- Если несмотря на применение статина не удастся достичь уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, к статину рекомендуется добавить **эзетимиб**; если и эта комбинация не позволяет достичь ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, то в качестве дополнительной меры можно использовать ингибитор PCSK9(**алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб**);
- у лиц с выраженной гипертриглицеридемией (если ТГ ≥ 5,6 ммоль/л и особенно ≥ 11,3 ммоль/л) рекомендуются настойчивый поиск и устранение ее причин, назначение статинов, а при персистировании /нарастании – применение ω 3-полиненасыщенных жирных кислот или фибрата (**фенофибрата**).

Антитромбоцитарные препараты

- Присущий лицам с ДНП очень высокий сердечно-сосудистый риск диктует для многих из них необходимость применения с профилактической целью **АСК в дозе 75–100 мг/сут.** (в особенности, это касается тех, кто уже имеет / имел атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения)
- **В качестве альтернативы АСК** при его непереносимости может быть использован **клопидогрель**, однако его эффективность у лиц со сниженной функцией почек может быть меньше, чем при сохранной их функции.
- **Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов** тромбоцитов (**тикагрелор, клопидогрель**), рекомендуется для больных, перенесших плановое коронарное стентирование (длительностью обычно не менее 6 мес), а также для лиц после ОКС (до 12 мес)
- При применении антитромбоцитарных препаратов у больных с ДНП необходимо регулярно **оценивать уровень риска кровотечений.**

Контроль гликемии

- Обычная кратность оценки HbA1C должна составлять **2 раза в год**, а при **ОТСУТСТВИИ** достижения его целевых значений или изменении сахароснижающей терапии она может достигать **4 раз в год**
- В качестве альтернативы оценке HbA1C могут использоваться **ежедневный самоконтроль гликемии**
- Больным с ДНП выбор целевого уровня HbA1C должен осуществляться на индивидуальной основе в пределах от **<6,5 до < 8,0 %**

Контроль гликемии

Относительно более низкие целевые уровни HbA1C (< 6,5 или < 7,0 %) предпочтительны для больных, у которых:

- 1) функция почек сохранена или умеренно снижена (ХБП стадий 1–3а)**
- 2) микро- и макрососудистые осложнения СД отсутствуют или имеют небольшую выраженность**
- 3) возраст более молодой, а ожидаемая продолжительность жизни достаточно большая**
- 4) риск эпизодов гипогликемии относительно невысокий (есть возможность ежедневного контроля гликемии, а также выбора сахароснижающих препаратов с низким потенциалом развития гипогликемии).**

Метформин

Для лиц с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформин является сахароснижающим препаратом первой линии

Столь однозначная позиция экспертов обусловлена высокой эффективностью препарата в снижении HbA1C, его способностью предотвращать повышение массы тела, хорошим профилем безопасности, доступностью, наличием установленного благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз и достаточно высокой осведомленностью врачей широкой практики о подходах к его назначению

Метформин

Для лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² существуют опасения увеличения риска развития лактат-ацидоза при приеме метформина, ввиду чего при таком состоянии функции почек его прием считают противопоказанным

Необходим регулярный контроль уровней креатинина сыворотки крови с подсчетом СКФ

1. 1 раз в год – при СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м²
2. 1 раз в 6 мес – при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²
3. 1 раз в 3 мес – при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²

Метформин

- Снижения дозы препарата обычно не требуется при **СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²**
- при **СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²** и наличии факторов риска почечной гипоперфузии или гипоксемии его дозировку следует снизить в 2 раза.
- При **СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м²** доза метформина должна составлять не более 1000 мг в сутки

Контроль уровня витамина В12 в крови рекомендуется при длительности приема метформина >4 лет.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

Действие иНГЛТ-2 включает следующие эффекты:

- 1. Сахароснижающий** (уменьшают реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах нефрона и индуцируют развитие глюкозурии)
- 2. Натрийуретический** (снижают реабсорбцию ионов натрия, усиливают натрийурез)
- 3. Диуретический** (связывают с осмотическим диурезом вследствие возникающей глюкозурии, а также с натрийуретическим эффектом.)
- 4. Плейотропные**

Представители: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

Наряду с отчетливым **уменьшением сердечно-сосудистого риска** (в особенности снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности), препараты этого класса демонстрировали отчетливые **ренопротекторные эффекты**. Под их влиянием (в том числе на фоне приема оптимальных доз ингибиторов АПФ или сартанов) наблюдалось достоверное **уменьшение риска нарастания альбуминурии, удвоения креатинина сыворотки, снижения СКФ, возникновения ТСПН и смерти от почечных причин**.

Риск прогрессии ДНП снижался в среднем на 33 %

Отмечено уменьшение вероятности развития острого повреждения почек

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

- Повышают риск **развития генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола** (связано с с индуцируемой при их приеме глюкозурией)
- **Снижению риска** таких инфекций могут способствовать **стандартные средства гигиены (ежедневный душ)**, а успешная **курация** большинства манифестных случаев достижима при использовании **местных противогрибковых лекарственных средств**
- Выбор иНГЛТ-2 в качестве сахароснижающего препарата может быть **ограничен у пожилых женщин, склонных к рецидивирующим инфекциям мочеполовой системы.**
- Применение иНГЛТ-2 может быть ассоциировано с **повышением риска кетоацидоза.**

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

Класс иНГЛТ-2 признан приоритетным в лечении больных с СД2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² наряду с метформином

Применение комбинации иНГЛТ-2 и метформина считают желательным для многих больных с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² независимо от возраста, пола и расы

Лекарственные средства этого класса не рекомендуют назначать больным с уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², а при выборе эмпаглифлозина порог СКФ еще выше – не < 45 мл/мин/1,73 м²

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

- Стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы
- Замедляют опорожнение желудка, снижает центральное аппетит-стимулирующее действие, способствуя уменьшению массы тела

При приеме отмечено достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 12 %, инсульта – на 16 %, инфаркта миокарда – на 9 %, общей смертности – на 12 % и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 9 %

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

- Большинство представителей этого класса применяются в виде **подкожных инъекций**
- Наиболее частыми побочными эффектами являются **желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея)**
- Возможно развитие **кожных реакций гиперчувствительности** в месте введения, а также умеренное **увеличение частоты сердечных сокращений**
- Противопоказаны у лиц с опухолями С-клеток щитовидной железы (медуллярный рак в анамнезе, множественная эндокринная неоплазия 2А типа – МЭН 2А) и у больных, переносивших острый панкреатит

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

Стандартные дозы:

- лираглутид - 1,2 и 1,8 мг 1 раз в день
- семаглутид (инъекционного) – 0,5 и 1,0 мг 1 раз в неделю
- дулаглутид – 0,75 и 1,5 мг 1 раз в неделю

Ограничено применение при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²

Ограничено применение при СКФ <15 мл/мин/1,73 м²

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)

Принципы назначения арГПП-1 касаются больных с СД 2-го типа и ДНП при сохранной и сниженной функции почек, включая реципиентов почечных трансплантатов.

- **Лицам с СД 2-го типа и ДНП, у которых несмотря на применение метформина и инГЛТ-2 не удается достичь избранных целей гликемии**, а также у тех, кто не может использовать эти препараты (например при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), рекомендуется назначение арГПП-1
- Для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов арГПП-1 их **дозы в начале применения должны быть низкими с последующим повышением путем медленного титрования**
- **Не следует использовать арГПП-1 в комбинации с инДПП-4! Это связано с тем, что инДПП-4 уменьшают выведение арГПП-1**
- Изолированное применение арГПП-1 ассоциировано с **низким риском развития гипогликемии** (в том числе у лиц на диализе)

Альтернативные препараты для старта терапии

- Препараты сульфонилмочевины
- Тиазолидиндионы (глитазоны)
- Ингибиторы альфа-глюкозидаз
- Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)

Препараты сульфонилмочевины

- Серьезным ограничением их применения является риск развития гипогликемий и прибавка массы тела.
- Предпочтительно назначение **гликлазида** модифицированного высвобождения или **глимепирида**
- **Глибенкламид** не рекомендуется в качестве стартового сахароснижающего средства, поскольку его применение ассоциировано с наиболее высоким **риском гипогликемий**; так же не рекомендован к приему лицам с ХБП 3-5ст.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон)

Положительные эффекты:

- + Снижение инсулинорезистентности
- + Нет риска гипогликемии
- + Гиполипидемический эффект
- + Сохранение функции β -клеток поджелудочной железы

Отрицательные эффекты:

- Прибавка массы тела
- Возможность развития отеков
- Повышенный риск переломов трубчатых костей
- Повышенный риск развития сердечной недостаточности

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза)

- Обладают относительно скромным сахароснижающим потенциалом и выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта
- Препарат не оказывает системного действия, не вызывает гипогликемий, снижает главным образом уровень постпрандиальной гликемии
- В качестве монотерапии может быть рекомендован пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда выбора

Инсулинотерапия

Применяется у лиц с СД 1 типа

У лиц с СД 2 типа применяется если при использовании комбинации 3 сахароснижающих препаратов не удается достичь эффективного контроля гликемии

Выбор режима инсулинотерапии зависит от ряда факторов: образа жизни, режима питания, мотивации на проведение самоконтроля, физической активности, уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак и после еды

Инициация инсулинотерапии при СД2 показана в следующих ситуациях

- У лиц с впервые выявленным СД2 – при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации
- У лиц с анамнезом СД2 – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов
- При кетоацидозе;
- При необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию)

Показаниями для интенсификации инсулинотерапии при СД2 являются

- Отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес
- Дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии)
- Режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии

Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД2

Базис-болюсный режим:

- аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином **или**
- инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина:

- готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином **или**
- готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином.

Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД2

Режим многократных инъекций перед едой:

- Аналог инсулина ультракороткого действия **или**
- Инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином

Классическое
макрососудистое
осложнение СД

Ключевой фактор
патогенеза-
гипергликемия

Диагностика: гипергликемия,
протеинурия, микрогематурия,
цилиндрурия;
появление/ухудшение АГ,
снижение СКФ

Первые 5-15 лет
протекает без
клинических проявлений
Затем – присущие СД и
ДНП сердечно-сосуд.
осложнения (ИБС, ХСН и
др.)



Диабетическа я нефропатия

Изменения образа жизни
(питание,
физ.активность, отказ от
курения и др.)

Контроль АГ +
блокирование РААС:
иАПФ/сартаны,
диуретики, β -АБ,
препараты центр. действ.,
AMP т др.

Контроль гликемии: метформин,
иНГЛТ-2, арГПП-1, препараты
сульфонилмочевины, глиниды,
тиазолидиндионы, ингибиторы
альфа-глюкозидаз, препараты
инсулина

Антитромбоцитарные
препараты: АСК и ингибитор
P2Y12-рецепторов

Целевое АД: 120-129/70-79 (\geq
65 лет 130–139)
Целевой ХС ЛПНП 1,8
ммоль/л (или снижение на 50
%, если исходный уровень
1,8–3,5 ммоль/л); при
хорошей переносимости <
1,4 ммоль/л; если в течение
последних 2 лет применения
ГЛП имели место \geq 2 случаев
сердечно-сосудистых
осложнений – <1,0 ммоль/л;
Целевые уровни HbA1C <
6,5; <7,0; <8,0;

Лечение гиперлипидемии:
статины, фибраты,
ингибиторы PCSK9