

Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»

Диабетическая нефропатия



асс. кафедры внутренних болезней №2
Шверова О.И.

«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»
г. Донецк, 13 мая 2022 г.

Определение

Диабетическая нефропатия (ДНП) – это состояние, объединяющее комплекс изменений различных почечных структур с развитием гломерулярной гипертензии, узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, а также изменений канальцев, сосудов и интерстиция почек, причинно связанных с устойчивой гипергликемией и проявляющихся альбуминурией / протеинурией с постепенным развитием АГ и снижения функции почек.

Эпидемиология

- ДНП - одно из классических микрососудистых осложнений СД; она развивается при СД 1 типа примерно в 30%, а при СД 2 типа – в 40% случаев.
- Развитие ДНП обычно отмечается через 10-15 лет от начала СД2 и через 20-40 лет – от начала СД1.
- ДНП составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (диализ, трансплантация), достигает 40%.
- ДНП ассоциирована со значительным ухудшением сердечно сосудистого прогноза; ведущей причиной смерти лиц с ДНП являются сердечно-сосудистые заболевания.
- Основными факторами риска развития ДНП считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение.

Вопросы терминологии

ДНП представляет один из вариантов гломерулярных хронических болезней почек (ХБП).

В отечественной и мировой нефрологии широко используется понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП)

ХБП – это (либо 1, либо 2):

1. Существующее на протяжении ≥ 3 мес заболевание почек с соответствующими маркерами поражения почек, независимо от того, есть ли снижение функции почек или нет. Эти маркеры поражения почек:

- протеинурия > 150 мг/сут или гематурия, эритроцитарные цилиндры, зернистые цилиндры, лейкоцитарные цилиндры, двоякопреломляющие жировые тела
- и/или изменения, выявляемые при биопсии почек
- и/или изменения, выявляемые при инструментальном исследовании (поликистоз, гидронефроз, стеноз почечных артерий и др.)

2. Существующее на протяжении ≥ 3 месяцев снижение функции почек – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, независимо от наличия других маркеров поражения почек

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин
1	≥ 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	< 15

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст (лет)}) \times \text{вес (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{0,81 \times \text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

ХБП – мировая эпидемия: ХБП у $\approx 10\%$ лиц общей популяции и у $\approx 30-40\%$ людей в возрасте > 60 лет

На данном слайде показаны соотношения между СД, ХБП, ХБП при СД и ДНП. Как видно из рисунка, ХБП имеется у значительной части лиц с СД (до 70-75%), но лишь у 30-40% больных СД поражение почек представлено как ДНП (остальные случаи приходятся на долю ИМС, а также иных вариантов ХБП, например, гломерулонефрита и др). Среди лиц с ДНП может быть выделена также категория больных, имеющих комбинацию ДНП с другими ХБП (например, с рассмотренными выше ИМС).



*Термин ДНП мы далее используем и в настоящем докладе.

Патогенез и морфология

Устойчивая гипергликемия - ключевой патологический фактор в развитии ДНП



Схематическое представление патогенеза ДНП.

МС – метаболический синдром; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Гистологические классы ДНП

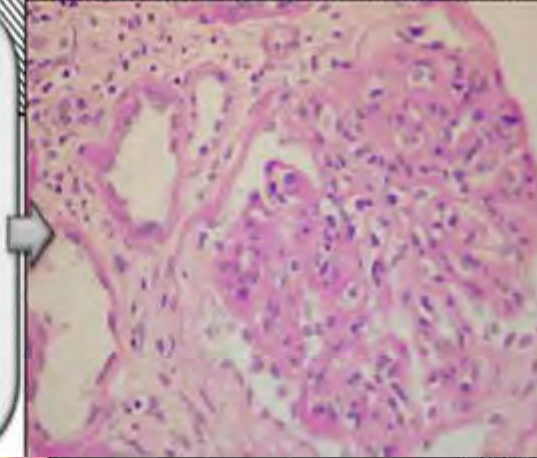
- I – небольшие неспецифические изменения при световой микроскопии в сочетании с утолщением гломерулярной базальной мембраны при электронной микроскопии;
- IIa – умеренное увеличение мезангиального матрикса;
- IIb – выраженное увеличение мезангиального матрикса;
- III - ≥ 1 убедительного участка узелкового гломерулосклероза (поражения Киммельстилл-Вильсона);
- IV – отчетливый диабетический гломерулосклероз в $> 50\%$ клубочков.

В структурах клубочков почки у лиц с ДНП при иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии депозиты иммунных комплексов и компонентов комплемента не выявляются.

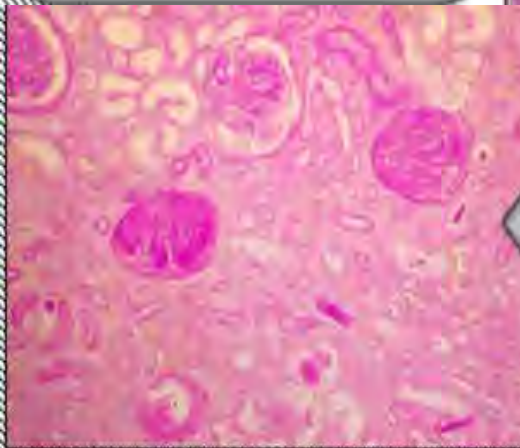
АГ у лиц с ДНП в сочетании с другими присущими СД механизмами приводят к значительному увеличению сердечно-сосудистого риска (ИБС, аритмии, такие как фибрилляция предсердий, ХСН и др).

Среди лиц с ДНП летальные исходы значительно чаще обусловлены сердечно-сосудистыми причинами, чем интоксикацией вследствие ТСПН.

Пример морфологии ДНП:
Проплиферация мезангиальных клеток, начальное отложение липогиалина с избыточным образованием мембраноподобного вещества в межкапиллярном пространстве. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 400

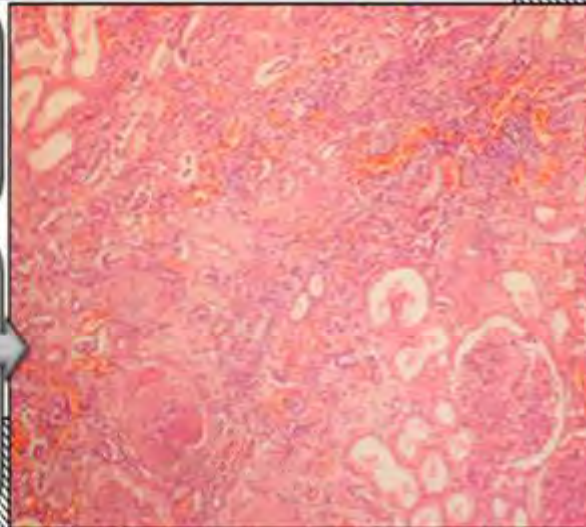


Пример морфологии ДНП:
Диабетический гломерулосклероз с отложением резко ШИК-положительного вещества в клубочках и по ходу базальных мембран канальцев. PAS-реакция. Увеличение X 100



Морфология - узелковый (нодулярный) гломерулосклероз: склероз мезангиума, увеличение мезангиального матрикса, утолщение стенок капиллярных петель, гиалиноз

Пример морфологии ДНП:
Диабетический гломерулосклероз с отложением гомогенного эозинофильного вещества в клубочках, запустеванием канальцев и умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 100



Морфологические изменения при ДНП не являются специфичными.

Биопсия почки лицам с ДНП проводится редко – преимущественно в случаях, когда требуется проведение дифференциальной диагностики с другими гломерулярными поражениями (гломерулонефрит, амилоидоз).

Показаниями к биопсии почки у лиц с ДНП могут быть:

- наличие нефротического синдрома у больного с давностью СД < 5 лет или с сохранной функцией почек;
- необъяснимая устойчивая микрогематурия (особенно с эритроцитарными цилиндрами);
- необъяснимое быстрое ухудшение функции почек при ранее стабильных ее значениях;
- невозможность исключить иные поражения почек (например, гломерулонефриты, как первичные, так и при системных заболеваниях соединительной ткани или амилоидоз), особенно если нет диабетической ретинопатии.

Диагностика

Диагностика ДНП базируется, главным образом, на клинико-лабораторных данных (анамнез СД, данные общеклинических исследований мочи, соотношение альбумин-креатинин мочи, оценка показателей общего анализа крови, уровней креатинина крови с подсчетом СКФ, определение HbA1C, параметров липидного спектра, электролитов, измерение АД, УЗИ почек, установление особенностей сердечно-сосудистого риска и др).

Клиническая картина

- Начальный этап развития ДНП (1-2 стадия: гломерулярная гиперфилтрация) протекает без клинических проявлений (и без альбуминурии) - от 5 до 15 (при СД 1 типа) лет.
- Скрытая ДНП (3 стадия) - повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных, увеличивается экскреция альбумина с мочой (развивается альбуминурия).
- Явная ДНП (4 стадия) - развитие протеинурии от минимальной до большой (имеет место нефротический синдром), возможно – микрогематурии, цилиндрурии, развитием или усугублением АГ.
- Постепенно снижается СКФ, вплоть до выраженной и тяжелой почечной недостаточности (ХБП 3-5 стадий) – 5 стадия.

+ различные сердечно-сосудистые осложнения (ИБС, нарушения ритма, ХСН, а также иные макро- и микрососудистые осложнения СД (особенно при СД2 типа).

Основные подходы к лечению ДНП



ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЭСП – эритропоз-стимулирующие препараты. На более темном фоне – лечебные подходы, используемые при ДНП, относящейся к ХБП 3-5 стадий.

Изменения образа жизни при ДНП

- Диетические рекомендации:
 - увеличение употребления некрахмалистых овощей и фруктов,
 - ограничение поваренной соли (< 5 г/сут),
 - употребление белка в рационе больного должно составлять около $0,8$ г/кг массы тела в день. Больным с ДНП, получающим лечение программным гемодиализом, рекомендуется потребление белка в количестве $1,0-1,2$ г/кг массы тела в сутки. Лицам с ХБП 3-5 стадий (в том числе и больным с ДНП) для восполнения потребности в незаменимых аминокислотах рекомендуется включение в ежедневный рацион 1 яйца (в любом виде).
- Дозированные физические нагрузки (при возможности – около 150 минут в нед., на воздухе).
- Контроль массы тела.
- Отказ от курения и от избыточного употребления алкоголя.



Контроль АД при ДНП

- АГ - важнейший фактор риска развития и прогрессирования ХБП, в целом, и ДНП в частности.
- Снижение функции почек ассоциировано с увеличением частоты развития резистентной АГ, маскированной АГ, а также повышения уровней АД ночью.
- Целевые величины систолического АД в пределах 120-129 мм рт.ст, диастолического АД – 70-79 мм рт.ст. (для больных ≥ 65 лет – систолического АД 130-139 мм рт.ст.).
- Гипотензивные препараты первой линии - и АПФ/сартаны, к которым добавляют блокаторы кальциевых каналов и/или тиазидовые / тиазидободобные диуретики.
- Дополнительные гипотензивные средства:
 - 1) Петлевые диуретики (особенно при СКФ $<30-45$ мл/мин/1,73м²);
 - 2) β -адреноблокаторы (особенно у пост-инфарктных, у лиц с ХСН, с фибрилляцией предсердий, а также у женщин, планирующих беременность);
 - 3) Препараты центрального действия (моксонидин);
 - 4) α -адреноблокаторы (доксазозин);
 - 5) Спиринолактон (особенно при резистентной АГ, если СКФ > 45 мл/мин/1,73м²).

В процессе лечения рекомендуется регулярный контроль протеинурии, уровней электролитов и креатинина сыворотки крови, подсчет СКФ.

Блокаторы РААС при ДНП

иАПФ / сартаны – обязательный компонент лечебной тактики у лиц с ДНП. Назначаются:

- с целью замедления прогрессии почечного поражения и улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза лицам с СД, имеющим АГ и альбуминурию / протеинурию.
- лицам с СД при наличии альбуминурии / протеинурии, даже если уровни АД у них не повышены.



Женщинам детородного возраста, принимающим блокаторы РААС, рекомендуется эффективная контрацепция.

Не комбинировать иАПФ и сартан друг с другом. Их также не комбинировать с прямыми ингибиторами ренина.

Антагонисты МКР эффективны в лечении резистентной АГ. Может ↑ риск развития гиперкалиемии и снижение СКФ.

При развитии выраженной гипотензии, а также гиперкалиемии, не контролируемой использованием иных подходов, уменьшить дозу или отменить иАПФ/сартана.

Гиполипидемические препараты

Липидные нарушения (повышение уровней ТГ, ЛПНП, аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижение ЛПВП) участвуют в развитии гломерулярного склероза и тубуло-интерстициального фиброза при ДНП.

Общие принципы использования ГЛП при ДНП

- Регулярная оценка липидного профиля (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП).
- Сердечно-сосудистый риск при ДНП всегда оценивается как **очень высокий**.
- У лиц с ДНП, не получающих диализного лечения, в т.ч. у реципиентов почечных трансплантатов: для снижения сердечно-сосудистого риска рекомендуется **назначение гиполипидемических препаратов**;
- **Целевые уровни ЛПНП:** 1) в целом – $< 1,8$ 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 имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений – $< 1,0$ ммоль/л;
- Прием статина - **в высокой или максимальной переносимой дозировке** (возраст > 75 лет, наличие ХБП 4-5 стадий - в умеренной дозе);
- Если при приеме статина не удается достичь уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, к статину рекомендуется добавить **эзетимиб**; если и эта комбинация не позволяет достичь указанных выше целевых значений, то можно использовать **ингибитор PCSK9**;
- у лиц с выраженной гипертриглицеридемией и ее персистировании / нарастании – применяется **$\omega 3$ -полиненасыщенные жирные кислоты или фибрат (фенофибрат)**;
- У больных с ДНП, получающих **диализное лечение**, гиполипидемические препараты **не используются**.

Антитромбоцитарные препараты

Т.к у лиц с ДНП очень высокий ССР применение с профилактической целью АСК в дозе 75-100 мг/день является необходимым.

!Особенно у лиц, перенесших:

- 1) инфаркт миокарда / ОКС;
- 2) процедуры коронарной или иной реваскуляризации;
- 3) транзиторную ишемическую атаку;
- 4) ишемический инсульт;
- 5) атеросклеротическое поражение периферических артерий;
- 6) документированные атеросклеротические поражения коронарных и почечных артерий, аневризмы аорты, бляшки в сонных артериях, создающие стенозирование $\geq 50\%$ просвета сосуда.

В качестве альтернативы АСК при его непереносимости может быть использован **клопидогрель**.

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + тикагрелор/ клопидогрель) – при перенесшем коронарном стентировании, после ОКС.

Регулярно оценивать уровень риска кровотечений.

Контроль гликемии

Контроль гликемии у лиц с ДНП осуществляется по уровню HbA_{1c}.

Достижение и поддержание HbA_{1c} в пределах целевых значений существенно уменьшает риск развития и темп прогрессирования ДНП.

Кратность оценки HbA_{1c} при ДНП – не менее 2 раз в год, а при отсутствии достижения его целевых значений или при изменении сахароснижающей терапии – до 4 раз в год.

Больным с ДНП выбор целевого уровня HbA_{1c} должен осуществляться на индивидуальной основе в пределах от <6,5% до <8,0%.

< 6,5%	Целевой HbA _{1c}	< 8,0%
ХБП 1 ст	Стадия ХБП	ХБП 5 ст
Нет / мало	Микро- и макрососудистые осложнения и сопутствующие заболевания	Много
Молодой	Возраст	Пожилой
Значительная	Ожидаемая продолжительность жизни	Небольшая
Имеются	Возможности выявления и лечения гипогликемии	Отсутствуют
Высокая	Настороженность в отношении гипогликемии	Низкая
Нет	Прием препаратов, которые повышают риск гипогликемии	Да

Выбор сахароснижающих препаратов при ДНП

- У лиц с ДНП на фоне СД 1 типа для достижения целевых уровней гликемии используются препараты инсулина и аналоги инсулина.
- У лиц с СД 2 типа при ДНП с сохранной и умеренно сниженной функцией почек (ХБП 1-3 стадий, СКФ > 30 мл/мин/1,73м²) предпочтение отдается комбинации метформина с иНГЛТ-2 и/или арГПП-1.
- Если использование иНГЛТ-2 или арГПП-1 невозможно, то в добавление к метформину могут быть назначены: идПП-4 (алоглиптин -Випидия, вилдаглиптин – Галвус), препараты сульфонилмочевины (гликлазид -Диабетон, глибенкламид – Манинил, пиоглитазон –Пиоглар, ингибитор альфа-глюкозидазы акарбоза – Глюкобай, представитель глинидов репаглинид – Новонорм.



При СКФ < 30 мл/мин/1,73м² при СД 2 типа рекомендуются препараты инсулина / аналоги инсулина.

Среди не-инсулиновых сахароснижающих средств у этой категории больных могут быть применены арГПП-1 дулаглутид (при СКФ > 15 мл/мин/1,73м²), пиоглитазон, а также саксаглиптин (в дозе не более 2,5 мг/сут).

Сахароснижающие препараты	Риск гипогликемии	Целесообразность самоконтроля гликемии или НМГ
Инсулины Препараты сульфонилмочевины Глиниды	Повышен	Желательно
Метформин иНГЛТ-2 арГПП-1 идПП-4	Невысокий	Возможно

Метформин при ДНП

- Для лиц с СД 2 типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформин - сахароснижающий препарат первой линии.
- Для лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – противопоказан.
- Регулярный контроль уровней креатинина сыворотки крови с подсчетом СКФ.



Принципы контроля приема метформина и подбора его дозы при ДНП (адаптировано из KDIGO, 2019); * - при ситуациях, предрасполагающих к гипоперфузии и гипоксемии.

Место иНГЛТ-2 при ДНП

- Предпочтительная группа сахароснижающих средств у лиц с ДНП при СД 2 типа.
- Обладают рено-, кардио- и вазопротекторными эффектами. Оказывают благоприятные эффекты на течение и прогноз ДНП.
- Комбинации иНГЛТ-2 и метформина - желательна для многих больных с СД 2 типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73м².
- При выборе дозы иНГЛТ-2 следует учитывать уровень СКФ. Лекарственные средства этого класса не рекомендуется назначать больным с уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73м², эмпаглифлозин – < 45 мл/мин/1,73м².
- При использовании иНГЛТ-2 может развиваться обратимое снижение СКФ, не требующее прерывания приема препаратов этой группы. Степень обратимого снижения СКФ на фоне иНГЛТ-2 может достигать 30% от исходной величины.

Позиция арГПП-1 при ДНП

- Одна из предпочтительных групп сахароснижающих препаратов при ДНП у лиц с СД 2 типа.
- Обладают органопротекторным действием. Оказывают благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз и на течение ДНП (альбуминурию).
- Предпочтительны препараты арГПП-1 с доказанным органопротекторным потенциалом (лираглутид, инъекционный семаглутид и дулаглутид).
- Медленное титрование дозы. Не требуется коррекция при снижении СКФ. Для лираглутида и семаглутида ограничены данные по применению при СКФ < 30 мл/мин/1,73м²; дулаглутид противопоказан при СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73м².
- Не использовать арГПП-1 в комбинации с иДПП-4, т.к иДПП-4 уменьшают выведение арГПП-1.

Лечение анемии

- Анемия - снижение уровня Hb ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин.
- У лиц с ДНП развивается при **ХБП 3-5 ст.**
- Связана с уменьшением образования **эритропоэтина**.
- **Ухудшает качество жизни** (снижение переносимости физических нагрузок и др), способствует **повышению сердечно-сосудистой и общей смертности**.
- Оценку уровней Hb выполнять при ДНП / ХБП 1-3 ст. не реже 1 раза в год и при ДНП / ХБП 3-5 ст. – не реже 2 раз в год.
- **Целевой уровень** Hb у лиц с ДНП / ХБП - 105-115 г/л.
- **Контроль АД** (эритропоэз-стимулирующие препараты могут повышать АД).

Препараты железа:

- В/в введение сахара железа – Венофера.
- На додиализном этапе возможно пероральное применение препаратов сульфата железа: Сорбифера, Тардиферона, Ферроплекса.
- Обязателен контроль уровней сывороточного железа, ретикулоцитов, ферритина, насыщения трансферрина, витамина В12 и фолиевой кислоты.

Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП)-(внутривенное введение – обычно для лиц на диализе).

- Метокси-ПЭГ эпоэтин-β (Мирцера – 1 раз в 2 нед. п/к или в/в);
- Дарбэпоэтин-α (Аранесп – 1-2 раза в не. п/к или в/в);
- Эпоэтин-α (Эпрекс – 3 раза в нед. п/к или в/в);
- Эпоэтин-β (Рекормон – 1-3 раза в нед. п/к или в/в).

Доза ЭСП в корригирующей фазе на 20-30% больше, чем в фазе поддержания гемоглобина. Контроль уровней гемоглобина, гематокрита, АД.

Гемотрансфузий - избегать. Только если есть тяжелые симптомы анемии, острое нарастание степени анемии, тяжелая резистентность к ЭСП.

В лечении анемии при ДНП **неэффективны** андрогены, витамины С, Е, фолиевая кислота, карнитин, пентоксифиллин.

Контроль нарушений фосфорно-кальциевого баланса

- При выраженном снижении функции почек из-за нарушений образования активной формы витамина D развиваются многообразные нарушения баланса кальция и фосфора (вторичный и третичный гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, гиперфосфатемия), которые приводят к кальцификации и фиброзированию мягких тканей, сосудов и клапанов сердца, остеомаляции, остеопорозу, с повышением риска переломов.
- Для диагностики используют регулярную оценку уровней кальция, фосфора, паратгормона и ЩФ крови; биопсию кости (обычно для дифференциальной диагностики с новообразованиями); УЗИ органов брюшной полости, сосудов, эхокардиографию (для диагностики сосудистых и клапанных кальцификатов); денситометрию (для диагностики остеопении и остеопороза).
- Цель лечения: снижение концентрации фосфата в сыворотке крови, избегание гиперкальциемии.
- Лечебные подходы: (1) снижение содержания фосфатов в пище;
2) Проведение фосфат-связывающей терапии (биндеры), например, севеламер (Ренагель) – таблетки 800 мг по 1-2 таблетке 3 р/сут;
3) При тяжелом и прогрессирующем гиперпаратиреозе – кальцимитетики, кальцитриол, аналоги витамина D;
4) Если тяжелый остеопороз – бисфосфонаты и другие группы препаратов.

Дополнительные подходы при ХБП 3-5 стадий

- **Добавки кетокислот (кетостерил** –1 таблетка на 5 кг массы тела. У додиализных больных они могут способствовать снижению АД, уменьшению потребности в применении эритропоз-стимулирующих препаратов, временному уменьшению интоксикационного синдрома и позволяют несколько отсрочить начало диализного лечения).
- Для борьбы с запорами: сорбит, ксилит, лактулоза (Дуфалак, Нормазе) – обеспечение **регулярной работы кишечника.**
- **Сорбенты:** активированный уголь, сорбекс, энтеросгель и др. (их прием целесообразно разделить по времени с другими препаратами).

Диализ, трансплантация почки

- Программный гемодиализ / перитонеальный диализ улучшает качество жизни и значительно снижает смертность лиц с ДНП / ХБП 5 стадии.
- Диализное лечение следует рассматривать как «мост» к трансплантации почки.
- Показание для лечения гемодиализом или перитонеальным диализом СКФ <15 мл/мин, если есть: (1) симптомы уремической интоксикации; (2) невозможность контроля гипергидратации и АГ; (3) прогрессирующее ухудшение нутритивного статуса. В остальных случаях показанием к диализному лечению является уровень СКФ 8-10 мл/мин.
- При подготовке к началу гемодиализа формируют сосудистый доступ – артериовенозный шунт. В диализных аппаратах используются полупроницаемая мембрана, колонки для очищения крови. Адекватный гемодиализ включает обычно 3 процедуры в неделю по 4 часа. В ходе процедуры для снижения риска развития тромбозов при контакте крови с экстракорпоральным контуром обязательно вводятся антикоагулянты.
- Трансплантация почки еще более значительно снижает смертность при ХБП 5 ст. После трансплантации почки больному необходима постоянная иммуносупрессия и посттрансплантационный контроль.

Абсолютные **противопоказания** к проведению гемодиализа в международной практике **не выделяют.** Об абсолютных и относительных противопоказаниях может решать локальный «этический комитет».