

**НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НИИ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ**

В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Учебное пособие

Новосибирск
2014 г.

Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. – Новосибирск: Издательство НГУ, 2014. – 44 с.

Рецензенты: *Самойлова Ю.Г.*, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета

Хамнуева Л.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии Иркутского государственного медицинского университета

Авторы: Климонтов Вадим Валерьевич,

д.м.н., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, доцент кафедры внутренних болезней

Новосибирского государственного университета;

Мякина Наталья Евгеньевна,

врач-эндокринолог, м.н.с. лаборатории эндокринологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии.

Пособие посвящено вопросам патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронической болезни почек при сахарном диабете. Представлена современная классификация хронической болезни почек, дана характеристика ее стадий, описаны факторы прогрессирования. Изложены современные подходы к ранней диагностике и лечению диабетической нефропатии. Рассмотрены особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом с поражением почек. При изложении материала авторы учитывали стандарты диагностики и лечения диабетической нефропатии, принятые в России и в мире, а также результаты собственных исследований. Пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов и факультетов.

© Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2014

© Новосибирский государственный университет, 2014

Оглавление

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК.....	3
2. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	6
3. ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ.....	9
4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ.....	13
5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ НА ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ.....	19
6. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИАЛИЗНУЮ ТЕРАПИЮ.....	31
7. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.....	37
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	42
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	44

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Определение. Хроническая болезнь почек (ХБП) - нарушение функции почек, развившееся в результате почечной патологии, как уточненной, так и неясного генеза. Диагноз ХБП предполагает наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение 3 месяцев и более, вне зависимости от природы заболевания, вызвавшего это повреждение. Для установления диагноза ХБП достаточно, чтобы в течение 3-х месяцев и более наблюдался **хотя бы один из двух** следующих маркеров поражения почек:

- изменения, выявленные по анализам мочи или по данным визуализирующих исследований,
- снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня <60 мл/мин/1,73 м.кв.

В настоящее время выделяют 5 стадий ХБП, которые диагностируются одинаково при любых нозологической формах. Благодаря этому концепция ХБП – универсальный инструмент для определения степени нарушения функции почек и планирования нефропротективного лечения.

В 2013 году были предложены новые клинические рекомендации по диагностике, классификации и лечению ХБП международного консорциума KDIGO. В соответствии с ними, стадии ХБП выделяются на основании сочетанного определения степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии/протеинурии.

Ниже представлены основные правила использования новой классификации (табл. 1-3).

Таблица 1

Классификация ХБП

	Экскреция альбумина, мг/сут.		
СКФ, мл/мин/1,73 м. ²	A1	A2	A3
C1	30	300	
C2	60		
C3a	45		
C3b	30		
C4	15		
C5			

Таблица 2

Градации СКФ

Категории СКФ	СКФ, мл/мин/1,73 м.кв.	Описание
C1	≥90	Нормальная или высокая
C2	60-89	Незначительно сниженная
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Таблица 3

Оценка альбуминурии и протеинурии

Показатель и метод оценки	Норма/незнач. повышение (A1)	Значительно повышена (A2)	Высокая/очень высокая (A3)
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	<30	30-300	≥300
Суточная экскреция общего белка с мочой, мг/сут.	<150	150-500	≥150
Отношение альбумин/креатинин в моче, мг/г	<30	30-300	≥300

При формулировке диагноза ХБП по данной классификации последовательно указывается: заболевание почек, градация СКФ и градация альбуминурии, протеинурии. Например:

- Диабетическая нефропатия, ХБП C2 A2;

- Диабетическая нефропатия, ХБП С3а А2.

2. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза и прогрессирующим снижением функции почек.

В настоящее время ДН – одно из наиболее распространенных и тяжелых осложнений СД. По данным эпидемиологических исследований, ДН развивается у 20–40% пациентов с СД, являясь единственной причиной терминальной стадии ХПН. Клинически выраженное поражение почек развивается у каждого третьего больного с СД 1 типа и каждого шестого – с СД 2 типа. В США и странах Западной Европы ДН занимает 1-3 место среди заболеваний, при которых проводится экстракорпоральная заместительная почечная терапия.

До недавнего времени ДН представлялась как процесс, манифестирующий микроальбуминурией и затем прогрессирующий до протеинурии, которая приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. Исследования последнего десятилетия показали, что прогрессирование альбуминурии и снижение функции почек – скорее два разных проявления ДН, чем последовательные стадии одного процесса. Повышенная экскреция альбумина с мочой может возникать, прогрессировать и исчезать под влиянием одних факторов, а снижение функции почек – под влиянием других. Изменения альбуминурии и СКФ при СД не всегда меняются параллельно.

Наиболее ранние этапы формирования ДН характеризуются увеличением СКФ (гиперфилтрацией), увеличением почечного кровотока (гиперперфузией) и увеличением размеров почек (гипертрофией). Данные изменения тесно

связаны с выраженностью гипергликемии. Обычно они выявляются в первые месяцы или даже недели клинического течения СД 1 типа. Данные изменения не являются основанием для постановки клинического диагноза ДН.

Проявлениями ДН, важными для постановки диагноза, являются: увеличение экскреции альбумина с мочой и снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м.кв. У части больных ДН проявляется только ростом альбуминурии, у части – только снижением СКФ. У остальных пациентов может наблюдаться сочетание двух процессов.

- **Повышение альбуминурии.** Под повышенной альбуминурией понимают увеличение мочевого экскреция альбумина более 30 мг/сутки, сохраняющееся 3 месяца и более. Повышенную мочевую экскрецию альбумина раньше было принято делить на микроальбуминурию (30-299 мг/сутки) и макроальбуминурию (более 300 мг/сутки). Стадия макроальбуминурии также называлась стадией протеинурии, т.к. обычно на этой стадии повышается экскреция общего белка с мочой. Однако в новых рекомендациях Американской Диабетической Ассоциации (ADA), вышедших в 2014 г., подчеркивается «непрерывный», постепенный характер повышения уровня экскреции альбумина, и предлагается больше не использовать термины «микро-» и «макроальбуминурия», а называть эти стадии стадиями *персистирующей альбуминурии* с экскрецией альбумина 30-299 мг/сутки и более 300 мг/сутки.
- **Снижение СКФ.** Снижение СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м.кв., сохраняющееся 3 месяца и более, независимо от уровня альбуминурии свидетельствует о наличии ХБП. Выраженность снижения СКФ определяет стадию ХБП.

В табл. 4 представлены морфологические признаки ДН и наиболее типичные клинические проявления на каждом этапе морфологических изменений.

Таблица 4

Морфологические, функциональные и клинические характеристики течения ДН

Структурные изменения в почках	Функция почек	Клинические проявления поражения почек
Начальные структурные изменения. Гипертрофия клубочков, умеренная гиперпролиферация мезангиоцитов, расширение мезангия, утолщение и изменение структуры клубочковых и канальцевых базальных мембран, дистрофия эпителиоцитов канальцев, начальные признаки склероза интерстиция, склероз артериол	СКФ в норме или повышена (>60 мл/мин/1,73 м.кв).	Возможно повышение АД, чаще диастолического
Формирующийся диффузный или узелковый гломерулосклероз (склерозировано более 50% клубочков), дистрофия и атрофия канальцевого эпителия, выраженный интерстициальный склероз, склероз артериол	СКФ <60 мл/мин/1,73 м.кв.	Артериальная гипертензия. Отеки, у части больных – нефротический синдром. Дислипидемия.
Диффузный или узелковый гломерулосклероз (склерозировано более 80% клубочков), дистрофия и атрофия канальцевого эпителия, выраженный интерстициальный склероз, склероз артериол	СКФ <30 мл/мин/1,73 м.кв.	Артериальная гипертензия. Отеки, у части больных – нефротический синдром. Дислипидемия Анемия. Почечная остеодистрофия. Уремия. Гиперкалиемия.

Как показали данные крупных исследований, микроальбуминурия и снижение СКФ являются факторами риска смерти от сердечно-сосудистой патологии. Наибольший сердечно-сосудистый риск имеют пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м.кв. и макроальбуминурией. Тесная связь между поражением почек и сердечно-сосудистой патологией обозначается как **нефрокардиальный синдром**. Показано, что развитие нефропатии у больных СД усугубляет многие факторы сердечно-сосудистого риска: артериальную гипертензию,

гиперлипидемию, гипергомоцистеинемию, гиперурикемию, анемию, дисфункцию эндотелия и сосудистое воспаление.

Прогноз больного с ДН во многом зависит от своевременной диагностики этого осложнения и правильной тактики лечения на разных стадиях. Прогноз больных СД с выраженной нефропатией отягощает высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, уремии и прогрессирования других осложнений: пролиферативной ретинопатии, автономной и периферической нейропатии, синдрома диабетической стопы.

3. ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Пусковым фактором в развитии фиброза почек при СД является **гипергликемия**. Избыток глюкозы активизирует действие *факторов прогрессирования* патологии почек (внутриклубочковой гипертензии, системной гипертензии, гиперлипидемии и др.), действующих на уровне клеток посредством *«медиаторов» прогрессирования*, к которым относят факторы роста, вазоактивные факторы, цитокины.

Гипергликемия повреждает почки двумя путями. Первый связан с непосредственным эффектом избытка глюкозы на почечные клетки (*прямая глюкозотоксичность*), второй осуществляется через активацию неферментативного гликирования белков. Прямая глюкозотоксичность связана с активацией фермента протеинкиназы С. В условиях гипергликемии активность протеинкиназы С резко повышается, что активизирует все процессы, контролируемые этим ферментом: повышается проницаемость сосудистых стенок, ускоряется синтез коллагена и склерозирование, нарушается внутрипочечная гемодинамика. При СД в мезангии клубочков, базальных мембранах, в почечном интерстиции и в стенках сосудов накапливаются обратимые и необратимые продукты гликирования белков. Это приводит к нарушению проницаемости почечного фильтра, избыточному синтезу фиброгенных факторов роста, торможению катаболизма основных компонентов

внеклеточного матрикса (прежде всего коллагена), активации свободнорадикальных процессов и, в конечном итоге, способствует развитию нефросклероза.

Генетические факторы модифицируют степень патогенного влияния гипергликемии на почки.

К факторам, опосредующим прогрессирование ДН, относятся:

- артериальная гипертензия;
- нарушенная внутривисочечная гемодинамика;
- нарушения липидного обмена;
- протеинурия;
- ишемия почки.

- **Артериальная гипертензия** при СД, являясь чаще всего симптомом формирующейся патологии почек, в то же время представляет собой мощный фактор прогрессирования диабетического гломерулосклероза. Эпидемиологические исследования, проведенные в рамках крупномасштабного Фремингемского исследования, показали, что повышение систолического АД более 150 мм рт. ст. у больных СД сопровождается таким же риском формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, как и повышение систолического АД более 195 мм рт. ст. у больных, не имеющих СД. Многочисленные клинические и экспериментальные работы доказывают тесную взаимосвязь между тяжестью артериальной гипертензии и нарастанием микроальбуминурии и протеинурии, скоростью снижения СКФ, выраженностью склеротических изменений почечной ткани и смертностью больных от уремии. Механизм повреждающего воздействия АГ на почки связывают с нарушением ауторегуляции почечного кровотока и усугублением нарушений внутривисочечной гемодинамики
- **Нарушенная внутривисочечная гемодинамика (внутриклубочковая гипертензия).** На самых ранних стадиях нефропатии в клубочковых капиллярах увеличивается гидростатическое давление, что связано с нарушением ауторегуляции тонуса приносящей и выносящей артериол.

Большую роль в этом процессе играет активация синтеза ангиотензина II в клубочках. Высокое давление в клубочках приводит к усилению продукции коллагена и других компонентов матрикса мезангиальными клетками и нарушает проницаемость базальной мембраны, что способствует проникновению через почечный фильтр белков, липидов и других компонентов плазмы. Последние, откладываясь в мезангии, усиливают склерозирование.

- **Нарушения липидного обмена** встречаются у больных СД значительно чаще, чем в общей популяции. Для СД характерно повышение уровня атерогенного холестерина ЛПНП, ЛПОНП, а также триглицеридов в сыворотке крови. Согласно гипотезе о «нефротоксическом» действии липидов, дислипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков, способствует превращению мезангиоцитов в «пенистые клетки», стимулирует пролиферацию мезангиоцитов и повышает продукцию компонентов внеклеточного матрикса клетками клубочков и канальцев. В то же время патология почек сама способствует развитию дислипидемии вследствие усиления синтеза ЛПНП и потери с мочой ферментов, расщепляющих липопротеиды.
- **Протеинурия** является мощным фактором дальнейшего прогрессирования почечной патологии. При нарушении структуры почечного фильтра в мочу начинают проникать крупномолекулярные белки, которые соприкасаются с мезангием и с клетками почечных канальцев. Захват и отложение этих белков в мезангии приводит к токсическому повреждению мезангиальных клеток, к их пролиферации, повышенной продукции вещества мезангиального матрикса и, следовательно, к ускоренному склерозированию клубочков. Повышенная фильтрация белков активирует продукцию цитокинов и факторов роста в клетках проксимальных канальцев, что способствует развитию склероза интерстиция.

- **Ишемия почки**, вызванная атеросклерозом почечных сосудов, усугубляет развитие тубулоинтерстициальных изменений. В условиях ишемии в клетках канальцев резко возрастает синтез факторов роста, вазоактивных факторов и цитокинов, вызывающих воспаление в интерстиции почек, атрофию канальцев, повышение синтеза коллагена и фиброз интерстиция.
- **Другие факторы.** В развитии ДН определенное место отводят курению, ожирению, инсулинорезистентности, высокобелковой диете и другим факторам.

К “медиаторам “ прогрессирования ДН относят:

- окислительный стресс;
- нарушение синтеза протеогликанов (гепаран-сульфата и дерматан-сульфата);
- факторы роста (трансформирующий фактор роста β , фактор роста соединительной ткани и др.), вазоактивные факторы (ангиотензин II, эндотелин), цитокины (моноцитарный хемоаттрактантный протеин, TNF- α , IL-1 β и др.).

«Медиаторы» прогрессирования опосредуют эффекты гипергликемии, артериальной гипертензии и других факторов на почки.

4. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Обязательные методы исследования почек у больных СД:

- исследование протеинурии;
- исследование альбуминурии (у больных без протеинурии);
- исследование осадка мочи (эритроциты, лейкоциты);
- исследование креатинина сыворотки крови;
- исследование СКФ.

Указанные исследования должны проводиться у всех больных СД не менее одного раза в год с момента установления диагноза, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений поражения почек.

4.1. Исследование альбуминурии. Для скрининга могут быть использованы специальные тест-полоски для полуколичественного

определения альбуминурии. Для точного количественного анализа экскреции альбумина применяют иммуноферментный, иммунотурбидиметрический, радиоиммунный и другие методы.

При сборе мочи на альбуминурию необходимо соблюдать следующие правила:

- Исследование следует проводить на фоне компенсации (субкомпенсации) углеводного обмена;
- Исследовать мочу не менее трех раз в течение месяца;
- Исключить высокобелковую диету в день сбора мочи;
- Избегать тяжелых физических нагрузок в день сбора мочи;
- Не применять мочегонных препаратов в день сбора мочи;
- Исключить инфекцию мочевыводящих путей и/или другие заболевания почек;
- Не исследовать мочу на фоне лихорадки;
- Предпочтительнее исследовать альбуминурию в суточной моче.

Следует помнить, что повышение мочевого экскреции альбумина может наблюдаться и при патологии почек недиабетического генеза, например при гипертонической болезни, а также при сердечной недостаточности.

По мнению экспертов Американской Диабетологической Ассоциации (ADA), скрининг на наличие ДН предпочтительно выполнять, измеряя *отношение альбумин/креатинин* в случайной порции мочи или в суточной моче, так как определение только альбумина может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, связанные с меняющейся концентрированностью мочи.

4.2. Оценка фильтрационной способности почек. Методы расчета СКФ.

Существует несколько методов оценки фильтрационной функции почек. До настоящего времени нет метода исследования СКФ, безупречного с точки зрения точности, доступности и удобства использования. Наиболее точными являются клиренсовые методы. Объем плазмы, который полностью очищается от какого-либо вещества за минуту, называется клиренсом этого вещества. Для оценки СКФ изучается клиренс таких веществ, которые попадают в мочу только

путем клубочковой фильтрации (не реабсорбируясь и не секретирясь) В научных исследованиях используется расчет СКФ по клиренсу экзогенных веществ, которые вводятся в кровь. Они остаются «золотым стандартом» измерения СКФ, однако техническая сложность и трудоемкость, необходимость введения чужеродного вещества в кровь, высокая стоимость ограничивают их применение.

Клубочковую фильтрацию можно также измерить по клиренсу эндогенных веществ. Таким веществом может служить креатинин, который поступает в кровь из мышечной ткани с примерно постоянной скоростью. Ввиду того, что креатинин не реабсорбируется и не выделяется в канальцах, он попадает в мочу только путем клубочковой фильтрации, и его клиренс равен величине клубочковой фильтрации. Для ее расчета можно применять пробу Реберга, предполагающая измерение концентрации креатинина в плазме, объема суточной мочи и концентрация креатинина в моче.

Для косвенной оценки СКФ по уровню креатинина в крови широко применяются математические формулы. Первой стала формула Кокрофта–Голта, для использования которой достаточно обычного калькулятора. Она проста, однако полученное значение желательно стандартизировать на поверхность тела пациента, что значительно усложняет расчеты.

В 90-е годы на основании данных исследования MDRD были предложены новые уравнения, более точные, чем формула Кокрофта–Голта, и не требующие дополнительной стандартизации на поверхность тела. Для расчета по формуле MDRD достаточно знать уровень креатинина сыворотки крови, пол, возраст и расу пациента. Хотя формула MDRD на 3–5 стадиях ХБП точнее отражает функцию, чем формула Кокрофта – Голта, при истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² она дает заниженные результаты.

В 2009–2011 гг. был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас – **уравнения СКД-EPI**.

Формула СКД-EPI:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^\alpha \times$$

$$\times [\max \text{ креатинин плазмы (мг/дл) /k или 1}] - 1,209 \times 0,993 \text{ возраст (лет)} \times \\ \times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)} \\ k - 0,7 \text{ для женщин и } 0,9 \text{ для мужчин, } \alpha - (-0,329) \text{ для женщин и } (-0,411)$$

для мужчин.

Формула СКД-ЕРІ лучше соотносится с референтными методами определения СКФ. Калькулятор для расчета можно найти на сайтах: <http://www.mdrd.com>, <http://www.nkdep.nih.gov>. Для удобства пользования формулой разработаны компьютерные программы и номограммы. Рекомендуется рассчитывать СКФ по уравнениям СКД-ЕРІ при определении уровня креатинина сыворотки в каждой биохимической лаборатории.

Ситуации, в которых расчетные способы определения СКФ не используются:

- нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бидибилдеры);
- выраженное истощение и ожирение (ИМТ < 15 и > 40 кг/м²);
- острое почечное повреждение;
- решение вопроса о начале заместительной почечной терапии;
- беременность;
- параплегия и квадриплегия;
- вегетарианская диета;
- больные с почечным трансплантатом.

В качестве еще одного эндогенного маркера для определения СКФ предложен *цистатин С* – низкомолекулярный белок, свободно проходящий через гломерулярный фильтр и полностью реабсорбируемый эпителиоцитами канальцев. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови наблюдается при снижении фильтрационной функции почек, в то время как увеличение его мочевой экскреции свидетельствует о дисфункции клеток проксимальных канальцев. В 2012 г. эксперты KDIGO рекомендовали использовать цистатин С как дополнительно к креатинину для повышения точности оценки СКФ.

Формулы оценки СКФ, основанные на цистатине С, дают менее смещенные по отношению к референсному изотопному методу ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) значения СКФ в сравнении с формулой MDRD. Недостатком определения СКФ по цистатину С в сравнении с креатинином является меньшая доступность и большая стоимость анализа, а также то, что на уровень цистатина С в крови оказывает влияние не только функция почек, но и наличие ожирения.

Коллаген IV типа является основным компонентом базальных мембран клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса почечных клубочков. Экскреция коллагена с мочой достоверно выше у пациентов с избыточной аккумуляцией коллагена IV типа в почечных клубочках. Определение мочевой экскреции коллагена IV типа предложено в качестве теста для оценки фиброгенеза в почках, активация которого является одним из ранних признаков ДН.

4.3. Дифференциальная диагностика. Высокая частота поражений почек недиабетического характера у больных СД диктует необходимость проведения дифференциального диагноза между ДН и другими заболеваниями почек. При этом следует учитывать ряд признаков (табл. 5).

В целях дифференциальной диагностики используют все доступные методы нефрологического обследования: УЗИ почек, радиоизотопную ренографию, экскреторную урографию, бактериологические посевы мочи и др. В ситуациях, когда неинвазивные методы исследования не позволяют уточнить диагноз, проводится пункционная нефробиопсия под УЗИ-контролем.

Таблица 5

**Дифференциально-диагностические признаки ДН
и недиабетических поражений почек**
(по И. И. Дедову, М. В. Шестаковой, 2000)

Диабетическая нефропатия	Другое поражение почек
Протеинурия появляется через 8-10 лет от начала СД 1 типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1 типа
Постепенное нарастание протеинурии и постепенное снижение СКФ	Быстрое нарастание протеинурии, внезапное развитие нефротического синдрома, быстрое снижение СКФ

Скудный мочевой осадок (отсутствие гематурии и лейкоцитурии)	Микро- или макрогематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндров в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже при выраженной ХБП	Сморщенные почки
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции и др.)	Асимметричное поражение почек (кроме гломерулонефрита)
Наличие ретинопатии, нейропатии	Отсутствие других микрососудистых осложнений
Не развивается у детей с СД 1 типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте

4.4. Особенности поражения почек при СД 2 типа.

1. У части больных изменения в почках могут развиваться еще до дебюта СД, на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. У 30% больных в дебюте СД 2-го типа имеется постоянная альбуминурия 30-300 мг/сутки, у 10-15% – >300 мг/сутки протеинурия. Частота поражения почек у этих больных зависит от наличия артериальной гипертензии, гиперлипидемии и других факторов сердечно-сосудистого риска.

2. При СД 2 типа менее четко, чем при СД 1 типа, прослеживается стадийность развития нефропатии. Начальные признаки нефропатии (гипертрофия почек и гиперфльтрация) менее выражены. Прогрессирование альбуминурии до >300 мг/сутки наблюдается лишь у 20% больных. Течение нефропатии на стадии протеинурии также менее агрессивное. Частота развития терминальной ХБП не превышает 5-10%.

3. Морфологические изменения в почках при СД 2 типа характеризуются большей гетерогенностью. Нормальная структура почек (особенно при световой микроскопии) может выявляться у пациентов как с повышенной альбуминурией, в том числе с протеинурией. У части пациентов выявляются неспецифические сосудистые и тубулоинтерстициальные поражения при минимальных изменениях клубочков или без таковых. Выше вероятность обнаружения ишемических изменений в почках в виде атрофии эпителия канальцев и фиброза интерстиция. Эти изменения могут быть

вызваны атеросклеротическим стенозом почечных артерий и/или микроэмболизацией холестерина.

4. У больных СД 2 типа высока частота поражений почек недиабетического генеза (до 20-30% случаев). В их числе ишемическая нефропатия (вследствие атеросклероза почечных артерий), гломерулонефриты, интерстициальные нефриты, мочекаменная болезнь и др. Вероятность обнаружения недиабетического поражения почек выше у больных, не имеющих диабетической ретинопатии.

5. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ НА ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ

Для уменьшения риска или замедления развития диабетической нефропатии в первую очередь необходимо: 1). достижение и поддержание целевых значений гликемии; 2) оптимизация контроля артериального давления.

Терапия диабетического поражения почек должна начинаться немедленно с момента установления диагноза. Оценивать эффективность терапии и динамику прогрессирования ХБП рекомендуется с частотой, приведенной в таблице 6.

Таблица 6

Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП

ХБП	A1	A2	A3
1-2	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно
3а-3б	Каждые 6 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес
4*	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес
5*	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед	Каждые 6 нед

* - обязательна постановка на учет к нефрологу

5.1. Особенности сахароснижающей терапии у больных СД с додиализной стадией ХБП. Многочисленными исследованиями доказана ведущая роль гипергликемии в развитии и прогрессировании поражения почек

при СД. В связи с этим, достижение оптимальной компенсации углеводного обмена является важнейшим направлением во вторичной и третичной профилактике ДН. Целевые параметры углеводного обмена у больных СД определяются индивидуально в зависимости от возраста и наличия тяжелых осложнений СД. Алгоритм индивидуального выбора целевого HbA1c, принятый в российских стандартах (2013 г.), представлен в таблице 7.

Таблица 7

Индивидуальные целевые уровни HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой
Нет тяжелых осложнений СД или риска тяжелой гипогликемии	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения СД и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

В таблице 8 представлены препараты, допустимые к назначению при различных стадиях ХБП.

Таблица 8

Применение сахароснижающей терапии при различных стадиях ХБП

Сахароснижающий препарат	Стадии ХБП
Метформин#	1-3а
Глибенкламид, в т.ч. микронизированный	1-2
Гликлазид и гликлазид МВ	1-4*
Глимепирид	1-3*
Гликвидон	1-4
Глипизид и глипизид ГИТС	1-4
Репаглинид	1-4
Натеглинид	1-3*
Пиоглитазон	1-4
Росиглитазон	1-4
Ситаглиптин	1-4*
Вилдаглиптин	1-5*
Саксаглиптин	1-5*
Линаглиптин	1-5
Эксенатид	1-3
Лираглутид	1-3

Акарбоза	1-3
Инсулины	1-5*

Примечание: *При ХБП 4-5 необходима коррекция доз препаратов.

#Прием метформина может быть продолжен до СКФ >45 мл/мин/1,73 м.кв. при отсутствии других противопоказаний.

- Обнаружение почечной недостаточности у больного СД 2 типа, получающего пероральные сахароснижающие препараты, как правило, требует пересмотра сахароснижающей терапии. Новые возможности для лечения СД 2 типа у больных с ХБП появились с появлением инкретинов и инкретиномиметиков. Следует помнить, что агонисты глюкагоноподобного пептида-1 противопоказаны при СКФ <30 мл/мин/1,73 м.кв. Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) могут быть назначены на любой стадии ХБП. Преимуществом препаратов данного класса, особенно важным для больных СД с поражением почек, является низкая частота гипогликемий. При назначении препаратов данной группы необходимо учитывать особенности их фармакокинетики. Дозы вилдаглиптина, ситаглиптина и саксаглиптина должны быть уменьшены с учетом СКФ (табл. 9). Линаглиптин, экскретируемый главным образом через желудочно-кишечный тракт, назначается в постоянной дозе (5 мг) на любой стадии ХБП.

Таблица 9

Дозировки ингибиторов ДПП-IV на разных стадиях ХБП

Степень снижения функции почек	Линаглиптин (Тражента)	Саксаглиптин (Онглиз)	Ситаглиптин (Янувия)	Вилдаглиптин (Галвус)
умеренная (СКФ 30-50 мл/мин)	коррекция дозы не требуется	снижение дозы в 2 раза (2,5 мг 1 p/c)	снижение дозы в 2 раза (50 мг 1 p/c)	снижение дозы в 2 раза (50 мг 1 p/c)
тяжелая (СКФ <30 мл/мин)	коррекция дозы не требуется	снижение дозы в 2 раза (2,5 мг 1 p/c)	снижение дозы в 4 раза (25 мг 1 p/c)	снижение дозы в 2 раза (50 мг 1 p/c)

- У больных, которые ранее получали лечение инсулином, в большинстве случаев требуется коррекция дозы. Потребность в инсулине на этой стадии ДН, как правило, снижается, что связано с увеличением времени полужизни инсулина в кровотоке. При прогрессирующей ХБП скорость уменьшения потребности в инсулине может измеряться несколькими единицами в день. Кроме того, вследствие часто возникающей на этой стадии анорексии, тошноты и рвоты (уремическая интоксикация) больные часто пропускают приемы пищи или едят меньше, чем обычно. Это диктует необходимость своевременной коррекции доз инсулина во избежание развития гипогликемической комы.

- На 3-5-й стадиях ХБП возможны временные увеличения потребности в инсулине под влиянием факторов, ухудшающих действие инсулина в мышечной и жировой ткани (возрастание уровня контринсулярных гормонов, уменьшение инсулиновых рецепторов, дислиппротеинемия). Однако в целом по мере прогрессирования поражения почек потребность в инсулине снижается.

- У большинства больных с ХБП нарушено распознавание гипогликемий, а также снижена секреция контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемию по причине выраженной вегетативной дисфункции (автономной нейропатии). С учетом этого, целевые показатели углеводного обмена при ХБП устанавливаются индивидуально, обычно ограничиваясь целевым уровнем HbA1c <7,5-8%.

5.2. Коррекция внутривисочечной гемодинамики. Антигипертензивная терапия

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

- Важнейшими средствами для лечения ДН являются *ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)* (табл. 10). Ингибиторы АПФ различаются по длительности действия. К короткодействующим препаратам относится каптоприл, период выведения которого составляет 4 часа. Препарат

назначается 3-4 раза в день. Эналаприл назначается один или два раза в сутки. Остальные ингибиторы АПФ назначаются однократно. Большинство ингибиторов АПФ выводятся через почки, что требует коррекции их дозы при почечной недостаточности (см. ниже). Исключением является фозиноприл, который выводится в равной степени через почки и желудочно-кишечный тракт. В контролируемых исследованиях доказана способность ингибиторов АПФ уменьшать альбуминурию и предупреждать прогрессирование поражения почек у больных СД с нефропатией.

Таблица 10

Препараты класса ингибиторов АПФ

Препарат	Коммерческое название	Средняя терапевтическая доза (мг), кратность приема
Каптоприл	Капотен	75-100 в 3-4 приема
Эналаприл	Ренитек, Энап	5-10-20 в 1-2 приема
Фозиноприл	Моноприл	10-20 однократно
Периндоприл	Престариум	4-8 однократно
Рамиприл	Тритаце	2,5-5 однократно
Квинаприл	Аккупро	20-40 однократно

- Альтернативной ингибиторам АПФ являются **антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)**. К препаратам этого класса относятся: лозартан (Козаар), телмисартан (Микардис), ирбесартан (Апровель), кандесартан (Атаканд), валсартан (Диован). Нефропротективный эффект АРА при СД доказан в ряде крупных контролируемых исследований (IRMA-2, RENAAL, DETAIL). Преимуществом данных препаратов перед ингибиторами АПФ является более полная блокада действия ангиотензина II, меньшая частота кашля (побочный эффект).

- *Механизм нефропротективного действия ингибиторов АПФ и АРА связан с их способностью устранять нарушения внутрпочечной гемодинамики (внутриклубочковую гипертензию и гиперфльтрацию), которые играют важную роль в развитии нефропатии. Большое значение имеют также*

метаболические эффекты данных препаратов. Установлено, что нейтрализация ангиотензина II способствует снижению продукции ТФР- β и других профиброгенных факторов роста, тормозит синтез и увеличивает распад коллагена, уменьшает экспрессию воспалительных медиаторов в клетках почечных клубочков и канальцев. Таким образом, ингибиторы АПФ могут оказывать антифибротический эффект при ДН.

- *Влияние на метаболические параметры.* Ингибиторы АПФ и АРА не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен. Более того, эти препараты снижают инсулинорезистентность у больных СД 2 типа. Наиболее выраженное положительное воздействие на метаболизм углеводов и выраженность инсулинорезистентности оказывает антагонист ангиотензина II телмисартан (Микардис). Предполагают, что это связано с активирующим влиянием данного препарата на ядерные рецепторы PPAR- γ .

- *Показания к назначению.* Препараты, относящиеся к ингибиторам АПФ или АРА (но не комбинация препаратов из обеих групп) рекомендованы пациентам с умеренной или выраженной альбуминурией, за исключением беременных женщин. При отсутствии побочных эффектов рекомендовано титровать дозу этих препаратов вплоть до максимальной дозы, рекомендованной для лечения артериальной гипертензии.

- *Мониторинг безопасности.* Пациентам, получающим ИАПФ или АРА, необходим мониторинг уровня креатинина и калия плазмы. Повышение уровня калия у больных ХБП должно корректироваться петлевыми диуретиками и обычно не является основанием для отказа от лечения ингибиторами АПФ. У части больных начало лечения ингибиторами АПФ может вызвать подъем креатининемии. В этих случаях необходимо исключить ишемическую нефропатию, в частности, стеноз почечных артерий.

- Как показали недавние исследования, ингибиторы АПФ и АРА не способны *предотвратить* появление микроальбуминурии у пациентов с нормальным АД. Поэтому ингибиторы АПФ или АРА не рекомендованы для

профилактики нефропатии пациентам с нормальным АД и альбуминурией менее 30 мг/сутки.

Другие антигипертензивные препараты

- **Диуретики.** У больных с задержкой жидкости показано назначение диуретиков. При этом предпочтение отдается петлевым диуретикам (фуросемид, лазикс) и тиазидоподобным препаратам (индапамид). Особое место среди диуретиков занимает индапамид, поскольку терапия этим препаратом не только обеспечивает эффективный контроль АД, но и способствует уменьшению альбуминурии. Использование тиазидных и калийсберегающих диуретиков у больных с ДН нежелательно.
- Из других групп антигипертензивных препаратов можно использовать **селективные β -блокаторы** (метопролол, небиволол, бисопролол, карведилол и др.), **антагонисты кальция** (группы верапамила и дилтиазема, а также пролонгированные дигидропиридины). Используются также **препараты «центрального» действия:** моксонидин, рилметидин, у больных с рефрактерной гипертензией и при гипертонических кризах возможно назначение клофелина.
- **Комбинации антигипертензивных препаратов.** Как правило, больным с ХБП назначается комбинированная терапия антигипертензивными препаратами, относящимися к разным группам: ингибитор АПФ или АРА + петлевой диуретик + антагонист кальция + селективный β -блокатор + препарат центрального действия. Нередко только четырехкомпонентная схема лечения способствует достижению целевого уровня АД. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II остаются обязательным компонентом лечения диабетической нефропатии на стадии ХПН. Доказано, что их использование уменьшает протеинурию и замедляет наступление терминальной стадии почечной недостаточности.

Целевые показатели АД у больных СД.

В крупных исследованиях, включающих больных с СД и альбуминурией более 30-300 мг/сут, доказана польза контроля АД на уровня ниже 130/80 мм рт.

ст. В случае, если на монотерапии ингибиторами АПФ или АРА целевые показатели АД не достигнуты, нужно присоединять другие антигипертензивные препараты. Принимавшаяся раньше рекомендация снижать АД при ХБП до уровня <125/75 мм рт. ст. у пациентов с протеинурией (более 1 г/сут) не получила достаточного обоснования, и на сегодняшний день при оптимальной альбуминурии АД рекомендуется контролировать на уровне ниже 130/80 рт. ст. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о формировании хронической ишемии почки при уровне систолического АД ниже 110 мм рт. ст.), ускоряющем прогрессирование ХБП.

5.3. Коррекция дислипидемии

- *Целевые показатели липидного обмена:* общий холестерин <4,8 ммоль/л; триглицериды <1,7 ммоль/л; ЛПВП >1,2 ммоль/л. Если в течение трех месяцев целевые параметры липидного обмена не достигнуты на фоне гиполипидемической диеты или исходный уровень липидов слишком высок (холестерин $\geq 7,8$ ммоль/л, триглицериды $\geq 5,7$ ммоль/л), назначаются гиполипидемические препараты. Последние должны приниматься пациентом в течение всей жизни. Назначение гиполипидемических средств не отменяет необходимость диеты.
- *Гиполипидемические препараты.* Наиболее эффективными препаратами для коррекции гиперхолестеринемии признаны **статины или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы** (симвастатин, ловастатин, правастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин и др.). Статины существенно снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, незначительно снижают уровень триглицеридов и ЛПОНП, благоприятно действуют на функцию эндотелия и реологию крови, уменьшают окислительный стресс, ингибируют воспалительные реакции в сосудистой стенке, тормозят развитие атеросклероза. Использование статинов уменьшает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и, по некоторым данным, замедляет темпы развития почечной недостаточности. Дозы статинов должны

корректироваться с учетом клиренса креатинина. Фибраты у больных с ХБП назначаются с большой осторожностью из-за опасности ухудшения (чаще всего обратимого) функции почек. Применение фенофибрата противопоказано при СКФ <30 мл/мин, 1,73 м кв.

5.4. Ограничение употребления поваренной соли и белка

Употребление соли необходимо ограничивать больным с артериальной гипертензией, а также пациентам, получающим ингибиторы АПФ и АРА. Согласно рекомендациям ADA (2014 г.), пациентам с ДН (с альбуминурией более 30 мг/сутки) не рекомендовано ограничение белка в пище относительно физиологической нормы, т.к. это не влияет ни на показатели гликемии, ни на факторы сердечно-сосудистого риска, ни на скорость снижения СКФ. Тем не менее, рекомендовано уменьшить употребление белка (суточная норма белка не более 0,8-1,0 г белка на кг массы тела) в случае, если нефропатия прогрессирует, несмотря на хороший контроль гликемии и АД и прием ингибиторов АПФ или АРА.

5.5. Лечение почечной анемии

- При СД развивается на более ранней стадии поражения почек, чем при нефропатиях другой этиологии. Причинами ее развития являются: нарушение синтеза эритропоэтина, автономная нейропатия, укорочение жизни эритроцитов, гемолиз. Анемия является самостоятельным фактором риска гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и высокой сердечно-сосудистой смертности у больных с нефропатией.

- Основным средством лечения являются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Рекормон, Эпоэтин-альфа). Перед началом терапии эритропоэтином необходимо исключить другие причины анемии: скрытые кровотечения, гемолиз, дефицит железа и витамина В₁₂ и при необходимости назначить соответствующее лечение. Показанием к терапии эритропоэтином является уровень гемоглобина ниже 110 г/л при двух измерениях подряд при исключении других причин анемии.

- Препараты эритропоэтина вводят подкожно в начальной дозе 20 ЕД/кг или внутривенно 40 ЕД/кг 3 раза в неделю под контролем гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и ретикулоцитов в крови. Если через 4 недели лечения уровень гемоглобина увеличился менее чем на 5 г/л, дозу эритропоэтина увеличивают в 2 раза, если на 5-10 г/л – дозу оставляют прежней. Если уровень гемоглобина повысился более чем на 10 г/л, дозу снижают на 25%, при увеличении гемоглобина более чем на 20 г/л дозу снижают на 50%. Целевым уровнем гемоглобина крови считаются значения не менее 110 г/л, но не более 120 г/л. При повышении гемоглобина до этого уровня или гематокрита до 30-33% дозу эритропоэтина снижают в 2 раза.

- Так как на фоне терапии эритропоэтином может усиливаться дефицит железа, лечение проводят под контролем показателей железа и железосвязывающей способности сыворотки крови, ферритина, трансферрина, цветового показателя. При необходимости лечение дополняют препаратами железа.

- Терапия эритропоэтином улучшает самочувствие, физическую и интеллектуальную активность больных и снижает риск развития сердечной недостаточности. Терапия эритропоэтином должна назначаться на ранней стадии почечной анемии.

- Осложнениями терапии эритропоэтином являются развитие тяжелой артериальной гипертонии, гиперкалиемии, высокий риск тромбообразования. При неконтролируемой артериальной гипертензии и тяжелой ИБС лечение эритропоэтином противопоказано!

5.6. Коррекция фосфорно-кальциевого обмена. Лечение больных с диабетической нефропатией с ХПН 3-5 стадий требует регулярного контроля уровня кальция и фосфора крови (опасность гипокальциемии, гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза!).

Коррекция гиперфосфатемии

- В диете больных с клиренсом креатинина менее 30-40 мл/мин требуется ограничивать продукты, богатые фосфором: молоко, йогурт, сыр, яйца, рыба, печень, шоколад, орехи, кофе, кола, пиво.

- Прием карбоната кальция: начальная доза 1-1,5 г 3 раза в сутки во время еды, возможно увеличение дозы каждые 2-4 недели до оптимальной – 5-10 г/сут (2,5–4 г элементарного кальция в день).

- Связывающие фосфат антациды (Альмагель) – только при выраженной гиперфосфатемии, неэффективности других средств сроком на месяц.

Коррекция гипокальциемии:

- Гипокальциемию корригируют карбонатом кальция и активными метаболитами витамина Д. Показаниями к назначению препаратов витамина Д также являются: гипокальциемия, остеомаляция, вторичный гиперпаратиреоз, проксимальная миопатия.

- Дозы препаратов витамина Д (Альфакальцидол, Альфа-Д3-Тева, Этальфа, Оксидевит) подбирают индивидуально под контролем уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови (1 раз в 2 недели) и паратгормона (1 раз в 6 месяцев). Произведение сывороточный кальций×фосфор (ммоль/л) на фоне лечения должно быть не выше 6 (риск метастатической кальцификации!).

- При возникновении умеренной гиперфосфатемии и гиперкальциемии следует снизить дозу препаратов витамина Д вдвое. Клиническими признаками гиперкальциемии на фоне лечения препаратами кальция и витамина Д являются: тошнота, рвота, головная боль, боли в мышцах и костях, резкое повышение АД, снижение объема мочи. В этом случае препараты кальция и витамина Д необходимо временно отменить. В случае сохраняющейся тяжелой гиперкальциемии назначают преднизолон в таблетках 40-60 мг/сут. Глюкокортикоиды блокируют действие витамина Д на тонкую кишку и кости.

5.7. Коррекция гиперкалиемии.

- У больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин потребление калия не должно превышать 2-3 г в сутки. В питании ограничиваются продукты, богатые калием (бананы, курага, цитрусовые, изюм, картофель и др.).

- Гиперкалиемия корригируется введением петлевых диуретиков. При уровне калия >7 ммоль/л вводят 10% р-р глюконата кальция в/в.

- Повышению уровня калия в крови могут способствовать медикаменты: ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона (спиронолактон), β -блокаторы, гепарин, нестероидные противовоспалительные средства.

5.8. Энтеросорбенты (энтеросгель, энтеродез, активированный уголь и др.) назначаются для уменьшения всасывания токсинов из кишечника. Прием их должен производиться в промежутках между основными приемами пищи, через 1,5-2 часа после приема основных лекарственных средств.

5.9. Лечение нефротического синдрома.

- Инфузии растворов альбумина (при альбуминемии менее 25 г/л).
- Петлевые диуретики. Доза фуросемида до 600-1000 мг/сут и более (резистентность к диуретикам!).

- Гиполипидемические препараты (статины).

- Потребление белка 0,8-1 г/кг.

6. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

Показания к началу заместительной почечной терапии у больных СД:

- СКФ менее 15 мл/мин;
- калий крови более 6,5 ммоль/л;
- тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких.

Решение вопроса о лечении диализом и подготовка больного к нему (наложение артериовенозной фистулы и др.) должны производиться за несколько месяцев до развития терминальной ХБП.

Критерии хорошей преддиализной подготовки больного с СД:

- HbA_{1c} 7-7,5%;
- АД $<140/90$ мм рт. ст.;

- Отсутствие гипергидратации;
- Гемоглобин 110-120 г/л;
- Альбумин сыворотки более 35 г/л;
- Калий сыворотки менее 5 ммоль/л;
- Кальций сыворотки 2,3-2,5 ммоль/л;
- Фосфор сыворотки менее 1,6 ммоль/л;
- Кальций-фосфорное произведение менее 6,5;
- Стабилизация сосудистых изменений на глазном дне.

Методы заместительной почечной терапии: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки. Сравнительная характеристика диализных методов представлена в табл. 12. Вопрос о выборе метода лечения решается индивидуально с учетом возможности формирования постоянного сосудистого доступа, состояния зрения, комплаэнтности больного, места его жительства и других факторов.

Таблица 12

Методы диализной терапии у больных СД

Метод	Преимущества	Недостатки
Гемодиализ	Высокая эффективность Частое медицинское наблюдение Нет потери белка с диализатом	Необходимость в сосудистом доступе (часто – в множественных доступах) Высокая частота гипотензии во время сеанса диализа Преддиализная гиперкалиемия Интрадиализные гипогликемии
Перитонеальный диализ	Нет необходимости в артерио-венозном доступе Хороший контроль калия в плазме Возможность интраперитонеального введения глюкозы, хороший контроль гликемии Возможность проведения в домашних условиях	Перитониты, инфекция выходного отверстия Потеря белка с диализатом Повышение внутрибрюшного давления: усугубление гастропареза, грыжи, подтекание диализата и др.

Особенности углеводного обмена у больных СД на гемодиализе.

У больных, получающих лечение диализом, нередко наблюдаются резкие колебания гликемии в течение дня, от гипер- до гипогликемии. Гипергликемия у больных на диализе может развиваться очень быстро, ее типичная клиника часто отсутствует. Возникающее иногда гиперосмолярное состояние проявляется выраженной жаждой, прибавкой веса за счет накапливаемой жидкости и гипергидратацией может осложниться отеком легких.

Развитию гипогликемий у больных на диализе способствуют потеря глюкозы во время сеансов гемодиализа, повышение чувствительности к инсулину (по сравнению с додиализным периодом), пропуск приемов пищи, гастропарез. Гипогликемия на диализе весьма опасна, так как она способна привести к резкому повышению АД, развитию инфаркта миокарда и инсульта, тромбозу сосудов сетчатки и артериовенозной фистулы, нарушению когнитивных функций, развитию острого психоза, эпилепсии, деменции. Распознавание гипогликемий у больных на диализе нарушено, тяжелая гипогликемия с потерей сознания нередко развивается без предшествующих адренергических симптомов: тремора, тахикардии и др.

Целевые параметры углеводного обмена у больных СД на диализе.

Высокий риск и опасность гипогликемий нередко становится поводом для отказа от достижения нормогликемии. Вместе с тем установлено, что постоянная гипергликемия у больных СД, получающих лечение гемодиализом, повышает риск прогрессирования микрососудистых осложнений. Смертность от сердечно-сосудистых и других причин выше у больных, имеющих неадекватный контроль гликемии на диализе. Динамику HbA_{1c} у больных на диализе следует оценивать 1 раз в 4-6 недель, поскольку период жизни эритроцитов у этих больных значительно короче, чем у здоровых лиц. На сегодняшний день целевым для пациентов на диализе считается уровень HbA_{1c} <8%.

Ценную информацию для подбора дозы инсулина у больных на диализе дает самоконтроль глюкозы крови, а также применение систем постоянного мониторинга гликемии.

Сахароснижающая терапия у больных на диализе.

Таблетированные сахароснижающие препараты. Большинство пероральных сахароснижающих препаратов имеют ограничения к использованию у больных, находящихся на программном гемодиализе. В связи с высоким риском гипогликемий не рекомендуется применять препараты сульфонилмочевины и другие стимуляторы секреции инсулина (меглитиниды). Из-за опасности кумуляции и лактацидоза противопоказан метформин. Накапливается опыт применения тиазолидиндионов (пиоглитазона и розиглитазона) у больных СД 2 типа на гемодиализе. Хотя гемодиализ не нарушает метаболизм тиазолидиндионов, применение этих препаратов ограничивают побочные эффекты: задержка жидкости, сердечная недостаточность, переломы дистальных отделов конечностей.

Появляются все больше данных о применении ингибиторов дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-4) у больных на диализе. Ситаглиптин (Янувия) может назначаться в дозе 25 мг/сут, независимо от времени сеансов диализа. Вилдаглиптин (Галвус) также может назначаться в сниженной дозе (50 мг/сутки). Саксаглиптин (Онглиз) назначается после сеансов диализа в дозе 2,5 мг/сут. Линаглиптин (Тражента) может применяться без коррекции дозы.

Инсулин является основным сахароснижающим препаратом для лечения СД у больных на гемодиализе. Показано, что применение длительно действующего аналога инсулина гларгин у больных СД снижает амплитуду колебаний гликемии и частоту гипогликемических состояний во время сеансов диализа.

Для отработки схемы инсулинотерапии необходим контроль гликемии перед началом, во время и в конце сеанса гемодиализа. В день, когда проводится сеанс гемодиализа, уменьшают дозу или отменяют инсулин

короткого или ультракороткого действия непосредственно перед сеансом, и/или уменьшают дозу пролонгированного инсулина, действующего во время диализа. Уровень гликемии перед началом сеанса должен быть не ниже 5,5 ммоль/л. Для профилактики интрадиализных гипогликемий у больных СД рекомендуют использовать диализаты, содержащие глюкозу в концентрации от 5 до 12 ммоль/л.

Особенности инсулинотерапии на перитонеальном диализе.

У больных на хроническом перитонеальном диализе следует ожидать скорее возрастания потребности в инсулине, поскольку часть содержащейся в диализате глюкозы через брюшину всасывается в кровоток. Количество попавшей в кровь глюкозы будет тем больше, чем выше ее концентрация в диализате. Следовательно, могут потребоваться дополнительные инъекции инсулина короткого действия, которые можно вводить как подкожно, так и добавлять в раствор диализата. Из-за риска развития перитонита подкожное введение инсулина все же предпочтительнее.

Особенности лечения кетоацидоза и гиперосмолярного синдрома на диализе. Назначается инсулин короткого действия п/к или в/м каждые 5-6 часов под контролем гликемии. Введение жидкости не показано, за исключением случаев с развитием критической гипотонии.

Питание больных на диализе. Характер питания меняется по сравнению с додиализным периодом. Калорийность пищи увеличивается до 35-40 ккал/кг массы тела в день. Существенно увеличивается потребление белковой пищи - до 1,5-1,5 г/кг белка в день. Для восполнения потери незаменимых аминокислот основную часть общего количества белка (75%) должен составлять белок животного происхождения. Как и в додиализный период, при лечении гемодиализом ограничивается потребление соли. При анурии потребление натрия не должно превышать 1-2 г/сут, при наличии остаточной функции почек – 3-4 г/сут. Потребление жидкости не более 600-800 г/сут. Междиализная прибавка жидкости должна составлять 1,5-2 кг. При лечении перитонеальным диализом допускается более свободный водно-солевой режим.

Контроль АД. Наиболее эффективным методом коррекции АД у пациентов на гемодиализе является достижение «сухого веса» при проведении сеансов ультрафильтрации. Условием эффективного контроля АД в междиализные дни является строгий контроль потребления соли и воды. Для пациентов перитонеального диализа оптимальным является вес, при котором отсутствуют признаки гипергидратации и сохраняется нормальное АД.

Если при эффективном диализе не удастся достичь оптимального уровня АД, назначают медикаментозную терапию. Препаратами первого ряда у больных СД, как и в додиализный период, остаются ингибиторы АПФ или АРА. При наличии сердечной недостаточности, ИБС и у пациентов с повышением АД во время сеанса гемодиализа эффективны комбинации ингибиторов АПФ (или АРА) с селективными β -блокаторами, антагонистами кальция. Дозу антигипертензивных препаратов титруют в зависимости от преддиализного уровня АД.

В редких случаях развития злокачественной артериальной гипертензии, резистентной к медикаментозной терапии, выполняют двустороннюю нефрэктомия, после которой уровень АД, как правило, нормализуется.

Коррекция фосфорно-кальциевого обмена. В условиях длительного течения ХБП на фоне заместительной почечной терапии часто развивается *вторичный гиперпаратиреоз* (гиперплазия и гиперфункция паращитовидных желез), который может трансформироваться в *третичный гиперпаратиреоз* (формируются аденомы паращитовидных желез). Во избежание развития гиперпаратиреоза и его осложнений проводится лечение карбонатом кальция, препаратами витамина Д, а при недостаточной эффективности этих методов – паратиреоидэктомия (хирургическое удаление паращитовидных желез).

Дозы и режимы введения активных метаболитов витамина Д.

■ Различают следующие режимы введения: ежедневный (постоянный), интермиттирующий (прием препаратов во внедиализные дни или после сеансов гемодиализа – 3 раза в неделю), пульс-терапия (недельная доза вводится 1-2 раза в неделю).

- Эффективные недельные дозы альфакальцидола зависят от исходного уровня паратгормона: 260-400 пг/мл – 1,5 мкг, 400-800 пг/мл – 2,5 мкг, при повышении паратгормона более 800 пг/мл – до 4 мкг.

- Титрация дозы осуществляется под контролем кальция и фосфора крови (1 раз в 2 недели), уровня паратгормона в крови (1 раз в 3 месяца). В процессе дальнейшего лечения показано мониторирование уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы крови 1 раз в месяц, паратгормона – 1 раз в 6 месяцев.

Показания к паратиреоидэктомии:

- Рентгенологическая картина фиброзно-кистозной остеодистрофии, ее сочетание с остеомалацией, резистентной к лечению витамином Д;
- Патологические переломы костей в анамнезе;
- Стойкая гиперкальцемия выше 2,6 ммоль/л;
- Повышенное производство Са х Р в сочетании с эктопической кальцификацией;
- Прогрессирование клинических симптомов вторичного гиперпаратиреоза при повышении уровня паратгормона свыше 600 пмоль/л;
- Упорный кожный зуд в сочетании с гиперкальцемией и (или) повышением паратгормона выше 300 пмоль/л.

8. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Трансплантация почки – наиболее перспективный метод заместительной почечной терапии, позволяющий избавить пациента от почечной недостаточности. Преимущества и недостатки метода у больных СД суммированы в табл. 13. Выживаемость больных СД с пересаженной почкой выше, чем у больных на гемодиализе и достигает в течение 1 года 94-98%, в течение 5 лет – 79-91%. Основной причиной смерти больных СД с пересаженной почкой являются сердечно-сосудистые катастрофы.

Таблица 13

Трансплантация почки у больных СД: преимущества и недостатки

Преимущества	Полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата Стабилизация ретинопатии Обратное развитие полинейропатии Лучшая реабилитация Лучшая выживаемость
Недостатки	Необходимость оперативного вмешательства Риск отторжения трансплантата Трудность обеспечения метаболического контроля при приеме стероидных препаратов Высокий риск инфекционных осложнений вследствие приема иммуносупрессантов Возможно повторное развитие диабетического нефросклероза в трансплантированной почке

В настоящее время предпочтение отдается ранней (додиализной) трансплантации почки. Ранняя трансплантация позволяет избежать формирования сосудистого доступа, развития сердечной недостаточности на фоне гипергидратации, злокачественной артериальной гипертензии, прогрессирования нейропатии, ретинопатии и других осложнений, которые часто наблюдаются на диализе. Показанием к пересадке почки является скорость клубочковой фильтрации 20 мл/мин и ниже.

Перспективным методом лечения у больных СД 1 типа является *комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы*. Данный метод лечения по сравнению с пересадкой одной почки является технически более сложным, однако он позволяет избавить пациента от гипергликемии и увеличивает отдаленную выживаемость.

Особенности сахароснижающей терапии у больных с пересаженной почкой.

Инсулинотерапия. Трансплантация почки у больных СД, как правило, сопровождается значительным повышением потребности в инсулине. Для этого имеется ряд причин: 1) устранение уремической интоксикации; 2) инсулиновая активность трансплантата; 3) операционный и трансплантационный стресс; 4)

начало иммуносупрессивной терапии. В настоящее время обычной практикой стала трехкомпонентная схема иммуносупрессии, которая, как правило, включает ингибитор кальциневрина (циклоsporин или такролимус), мофетила микофенолат, глюкокортикоид. Гипергликемическим действием обладают глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. Глюкокортикоиды, которые вводятся в больших дозах в первые дни посттрансплантационного периода, повышают уровень гликемии за счет стимуляции глюконеогенеза в печени и снижения утилизации глюкозы периферическими тканями. Гипергликемический эффект ингибиторов кальциневрина связан с токсическим эффектом на β -клетки поджелудочной железы и, в меньшей степени, с ухудшением чувствительности к инсулину. Все это диктует необходимость *увеличения дозы инсулина* уже в первые сутки после операции. Несвоевременная коррекция дозы в первые дни после операции у ряда пациентов приводит к развитию кетоацидоза, который редко наблюдается на диализе.

Постоянная дозированная внутривенная инфузия инсулина является предпочтительным методом лечения в первые 24-48 часов после операции. Далее назначается инсулин короткого действия под контролем гликемии. После стабилизации состояния больного, при нормальной функции трансплантата, отсутствии ацетонурии, возможен перевод на базис-болюсную инсулинотерапию.

В отдаленном посттрансплантационном периоде, по мере снижения дозы иммуносупрессантов, доза инсулина обычно снижается. Однако она, как правило, оказывается выше дозы, которую больной получал перед трансплантацией.

Пероральные сахароснижающие препараты. У больных СД 2 типа с невысоким уровнем гликемии, а также с пациентов с впервые возникшим СД после пересадки почки по поводу других заболеваний, возможно применение пероральных сахароснижающих препаратов. Препараты сульфонилмочевины у

больных с пересаженной почкой органами назначаются осторожно, поскольку некоторые представители этого класса могут влиять на метаболизм иммуносупрессантов (например, глибенкламид может приводить к повышению концентрации циклоспорина). Накапливается опыт применения ингибиторов ДПП-4 у больных СД с пересаженной почкой. У больных с хорошей функцией трансплантата, не имеющих сердечной, печеночной недостаточности, анемии возможно назначение метформина.

Лечение осложнений.

Артериальная гипертензия. Повышение АД после трансплантации может быть связано с эффектами циклоспорина или такролимуса, оставшимися собственными почками или, в редких случаях, стенозом почечных артерий. Лечение артериальной гипертензии у больных СД с пересаженной почкой проводится по общим правилам антигипертензивной терапии у больных СД, с учетом лекарственных взаимодействий. Так, блокаторы кальциевых каналов: верапамил, амлодипин и дилтиазем (в минимальной степени нифедипин) увеличивают концентрацию ингибиторов кальциневрина в крови, что нередко требует снижения дозы циклоспорина или такролимуса. В свою очередь, ингибиторы кальциневрина могут потенцировать изменения гемодинамики в почках, вызываемые ингибиторами АПФ и АРА.

Дислипидемия развивается у 2/3 пациентов в первый год после трансплантации почки. Усугублению дислипидемии после пересадки могут способствовать циклоспорин, преднизолон и сиролимус, а также ухудшение функции трансплантата. Пациенты с пересаженной почкой имеют повышенный риск развития миопатии и рабдомиолиза на фоне терапии статинами. Наибольший риск миопатии (до 30%) имеют больные, получающие комбинацию циклоспорина и ловастатина. Сочетание циклоспорина с симвастатином, правастатином, флувастатином не сопровождается столь заметным повышением риска миопатии, но также должно проводиться с осторожностью.

Остеопороз. Пациенты с трансплантированной почкой представляют собой группу высокого риска по остеопорозу и переломам костей. Суммарная частота переломов в первые 15 лет после пересадки почки достигает 60%. Основной причиной столь высокой частоты переломов является гиперпаратиреоз, который развивается при уремии и применение глюкокортикоидов. Всем больным с трансплантированной почкой целесообразно проводить денситометрию не реже одного раза в год. Больным со сниженной минеральной плотностью костной ткани необходимо назначать препараты кальция, по показаниям – активные метаболиты витамина Д (альфакальцидол, кальцитриол) и бисфосфонаты. У женщин в постменопаузе рассматривается вопрос о заместительной гормональной терапии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

На каждый вопрос может быть один или более правильных ответов.

1. О наличии хронической болезни почек 3б стадии у пациента с сахарным диабетом свидетельствует:
 - а) СКФ 75 мл/мин;
 - б) СКФ 55 мл/мин;
 - в) СКФ 40 мл/мин;
 - г) СКФ 25 мл/мин;
 - д) СКФ 10 мл/мин.

2. Вероятным признаком диабетической нефропатии является:
 - а) экскреция альбумина с мочой 15 мг/сут;
 - б) экскреция альбумина с мочой 50 мг/сут;
 - в) экскреция общего белка с мочой 100 мг/сут;
 - г) экскреция общего белка с мочой 500 мг/сут;
 - д) зернистые цилиндры в моче.

3. Прогрессированию диабетической нефропатии способствует:
 - а) артериальная гипертензия;
 - б) дислипидемия;
 - в) гипергликемия;
 - г) применение статинов;
 - д) все вышеперечисленное.

4. Не является характерным проявлением диабетической нефропатии:
 - а) протеинурия;
 - б) отечный синдром;
 - в) макрогематурия;
 - г) артериальная гипертензия;
 - д) гиперфосфатемия.

5. Наиболее информативным методом в дифференциальной диагностике диабетической нефропатии и хронического гломерулонефрита является:
 - а) компьютерная томография;
 - б) экскреторная урография;
 - в) нефробиопсия;
 - г) УЗИ;
 - д) радиоизотопная ренография.

6. Для лечения диабетической нефропатии используют:
- а) глюкокортикоиды;
 - б) нестероидные противовоспалительные средства;
 - в) калий-сберегающие диуретики;
 - г) антагонисты рецепторов ангиотензина II;
 - д) цитостатики.
7. Препаратами выбора в лечении нефрогенной артериальной гипертензии при сахарном диабете являются:
- а) ингибиторы АПФ;
 - б) антагонисты кальция;
 - в) α -блокаторы;
 - г) калийсберегающие диуретики;
 - д) β -блокаторы.
8. Для коррекции гиперкалиемии у больного СД с хронической болезнью почек 5 стадии целесообразно использовать:
- а) ингибитор АПФ;
 - б) спиронолактон;
 - в) гипотиазид;
 - г) нифедипин;
 - д) фуросемид.
9. Наличие хронической болезни почек 4 стадии у больного СД является противопоказанием к назначению:
- а) статинов;
 - б) калий-сберегающих диуретиков;
 - в) препаратов эритропоэтина;
 - г) метформина;
 - д) ингибиторов АПФ.
10. Показанием к началу лечению гемодиализом больного с СД является:
- а) креатинин крови более 300 мкмоль/л;
 - б) мочевины крови более 20 ммоль/л;
 - в) развитие нефротического синдрома;
 - г) СКФ менее 15 мл/мин;
 - д) некорригируемая артериальная гипертензия.

Ответы на тестовые задания

1-в, 2-б,г, 3-д, 4-а,б,в, 5-в, 6-г, 7-а, 8-д, 9-б,г, 10-г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Клинические рекомендации:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й вып. Ред. ИИ Дедов, МВ Шестакова. Сахарный диабет. 2013: Прил. 2: 1-120.
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек. Основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология 2012; 4: 4-26.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S14-80.
4. 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. Suppl.; 2013; 3: 1-150.

Монографии:

5. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П., Рогова И.П. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: изд-во НГТУ, 2008.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.
7. Шестакова М.В., Дедов И.И. (ред.). Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство. 2009.

Статьи в журналах:

8. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии. Клиническая нефрология 2010; 2: 60-65.
9. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Сахароснижающая терапия у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе. Сахарный диабет 2010; 4: 87-92.
10. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Лечение больных сахарным диабетом после трансплантации почки. Проблемы эндокринологии 2010; 1: 42-47.