

Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики (обзор литературы)

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова

Diabetic nephropathy: issues of epidemiology, terminology, pathogenesis, clinical picture and treatment (review of literature)

A.E. Bagry, M.V. Khomenko, O.I. Shverova

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, ДНР

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет, протеинурия, сердечно-сосудистые заболевания

Резюме

Диабетическая нефропатия: вопросы эпидемиологии, терминологии, патогенеза, клинической картины и лечебной тактики

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова

Диабетическая нефропатия является одним из классических микрососудистых осложнений сахарного диабета. Она развивается при сахарном диабете 1 типа примерно в 30% случаев, а при сахарном диабете 2 типа – в 40% случаев. Диабетическая нефропатия составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) в мире. Удельный вес лиц с диабетической нефропатией в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), достигает 40%. Диабетическая нефропатия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. Ведущей причиной смерти лиц с диабетической нефропатией являются сердечно-сосудистые заболевания. Ключевым патологическим фактором в развитии диабетической нефропатии является устойчивая гипергликемия. Диагностика диабетической нефропатии базируется, главным образом, на клинико-лабораторных данных. Обзор посвящен вопросам эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, основным терапевтическим подходам при диабетической нефропатии в соответствии с международными рекомендациями.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет, протеинурия, сердечно-сосудистые заболевания.

Багрий Андрей Эдуардович – д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №2, проректор по последипломному образованию и лечебной работе ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: bagryae@mail.ru

Хоменко Марина Владимировна – к. мед. н., доцент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядыка, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mv.homenko@mail.ru

Шверова Олеся Игоревна – ассистент кафедры внутренних болезней №2, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: alesyashverova@mail.ru

Abstract**Diabetic nephropathy: issues of epidemiology, terminology, pathogenesis, clinical picture and treatment (review of literature)***A.E. Bagry, M.V. Khomenko, O.I. Shverova*

Diabetic nephropathy (DNP) is one of the classic microvascular complications of diabetes mellitus (DM). It develops in type 1 diabetes in about 30% of cases, and in type 2 diabetes in 40% of cases. DNP is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) worldwide. The proportion of people with DNP in the structure of patients receiving treatment with kidney replacement therapy (dialysis, transplantation) reaches 40%. DNP is associated with a significant deterioration in cardiovascular prognosis.

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with DNP. A key pathological factor in the development of DNP is persistent hyperglycemia. Diagnosis of DNP is based mainly on clinical and laboratory data. The review is devoted to the issues of epidemiology, pathogenesis, clinical picture, main therapeutic approaches for diabetic nephropathy in accordance with international recommendations.

Key words: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, proteinuria, cardiovascular diseases.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДНП) (Рис.1) – это понятие, 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 артериальной гипертензией (АГ) и снижением функции почек [1, 5, 9].

Эпидемиология

ДНП является одним из классических микроскопических осложнений сахарного диабета (СД); она развивается при СД 1 типа примерно в 30% случаев, а при СД 2 типа – в 40% случаев. Развитие ДНП обычно отмечается через 10-15 лет от начала СД 2 и через 20-40 лет – от начала СД 1 типа. ДНП составляет ведущую причину развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [13, 17] в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), достигает 40%. ДНП ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза; ведущей причиной смерти лиц с ДНП являются сердечно-сосудистые заболевания [13]. Основными факторами риска развития ДНП считают АГ, неудовлетворительный контроль гликемии, дислипидемию и курение [1, 4-6, 11].

Вопросы терминологии

ДНП представляет один из вариантов гломерулярных хронических болезней почек (ХБП) [8, 9, 13]. Определение, классификация ХБП, а также формула подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлены на рисунке 2 [5-6].

На рисунке 3 показаны соотношения между СД, ХБП, ХБП при СД и ДНП. Как видно из рисунка, ХБП

имеется у значительной части лиц с СД [8] (до 70-75%), но лишь у 30-40% больных СД поражение почек представлено как ДНП [13] (остальные случаи приходятся на долю инфекций мочевыводящей системы (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 [4, 11, 17].

Термин «диабетическая нефропатия» в течение нескольких последних лет является предметом достаточно оживленной дискуссии. Ранее поражение почек, присущее СД (как 1, так и 2 типов), считали достаточно однородным патологическим состоянием. При этом альбуминурию/протеинурию рассматривали не только как важнейшее следствие СД, но и как ключевой фактор гломерулярного повреждения («альбуминурия-центрическая» модель патогенеза). В настоящее время, однако, показано, что примерно у 30-50% больных с СД 1/2 типов при уровнях СКФ <60 мл/мин экскреция альбумина с мочой не превышает норму (т.е. менее 30 мг/сут, иными словами, у них имеется нормоальбуминурия) [12]. В нескольких сообщениях было показано, что поражение почек у лиц с СД при сниженной СКФ с нормоальбуминурией представлено не преимущественным поражением клубочков, но вовлечением сосудов, канальцев и интерстиция почек [5]. На этом основании рядом специалистов были выделены так называемые варианты «нормоальбуминурического поражения почек при СД» и «прогрессирующего снижения почечной функции без альбуминурии», а суммарно о поражениях почек при СД эти эксперты предпочитают говорить как о «диабетической болезни почек» [9, 20].

Авторы крупнейших международных Рекомендаций по данному вопросу (специалисты European Renal Association / European Dialysis and Transplantation Association, National Kidney Foundation, International Society of Nephrology), во избежание путаницы, используют термин «ХБП при СД», подчеркивая, что в части случаев поражение почек у лиц с СД может не иметь прямой связи

ДНП – классическое микрососудистое осложнение СД 1 и 2 типов

Характеризуется преимущественным поражением клубочков почки

Также вовлечены сосуды, канальцы и интерстиций почек

ДНП развивается у 30-40% лиц с СД 1 и 2 типов

ДНП – ведущая причина развития ТСПН. Среди лиц на диализе ДНП – у 40%

Клинические проявления ДНП развиваются чаще через 10-15 лет от начала СД

Клинические проявления:

- На начальных этапах часто бессимптомно, есть клиника СД.
- Представлена альбуминурия / протеинурия (возможно развитие НС).
- Цилиндрурия, возможно – микрогематурия.
- Постепенно снижается СКФ, развивается АГ, прогрессирует почечная недостаточность.

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



Рис. 1. Диабетическая нефропатия (ДНП)

Пример морфологии ДНП: Проплиферация мезангиальных клеток, начальное отложение липоглиана с избыточным образованием мембраноподобного вещества в межклубочковом 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



Рис. 1.1. Морфология ДНП

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

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

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

Рис. 2. Определение и классификация ХБП, подсчет СКФ (Кокрофт)



Рис. 3. Вопросы терминологии (ДНП, ХБП при СД, адаптировано из Wada T., Feruruichi K., Kashiwara N., 2021)

с диабетом (например, при сопутствующем гломерулонефрите и др.). Отечественные эксперты продолжают широко применять традиционный термин «ДНП»; он далее используется и в настоящей статье [4, 5].

Патогенез

Как видно из рисунка 4, ключевым патологическим фактором в развитии ДНП является устойчивая гипергликемия [1, 4]. Наряду с возможной генетической предрасположенностью [6, 13] (меньшее, чем обычно, количество нефронов в почках и др.),

устойчивая гипергликемия является основой формирования целого ряда сложных и пока не вполне изученных патологических механизмов, повреждающих различные почечные структуры (мезангиальные, тубулярные, интерстициальные и сосудистые) [5]. Гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликозилирования, активации полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, повышению оксидативного стресса, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой [6] и симпатической нервной систем, нарастанию инсулинорезистентности тканей и эндотелиальной дисфункции. Перечисленные эффекты усиливаются

при наличии традиционных факторов сосудистого риска (ожирение, курение, метаболический синдром). В совокупности воздействие этих факторов определяет формирование гломерулярной гиперфилтрации (на начальном этапе) и гломерулярной гипертензии. В последующем нарушается механизм ауторегуляции тонуса приносящих артериол клубочков почек, из-за чего системное АД непосредственно влияет на интрагломерулярное давление и гломерулярная гипертензия из транзиторной становится постоянной [4, 9, 11, 12].

Формирующимся нарушениям подоцитов (эпителиальных клеток клубочка) с развитием подоцитопатии отводится важное место в развитии альбуминурии. Альбуминурия, в свою очередь, рассматривается как важный механизм дальнейшего прогрессирования гломерулярного поражения с формированием узелкового (нодулярного) гломерулосклероза, увеличения мезангиального матрикса, гломерулярного гиалиноза, тубуло-интерстициального фиброза [12, 17]. На этом этапе типично развитие протеинурии и АГ, которые дополнительно стимулируют процессы повреждения почечных структур, способствуют снижению функции почек, вплоть до выраженной и терминальной стадий почечной недостаточности [1, 8, 11].

Выделяют следующие гистологические классы ДНП [17-19]: 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 Киммельстиль-Вильсона); IV – отчетливый диабетический гломерулосклероз в $> 50\%$ клубочков [5, 9]. Важно отметить, что 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 (активация нейрогуморальных систем, эндотелиальная дисфункция, гипер- и дислипидемия, системное воспаление, протромботические изменения) [7] приводят к значительному увеличению сердечно-сосудистого риска [6, 8, 23] (ИБС, аритмии, такие как фибрилляция предсердий, ХСН и др). Так, показано, что среди лиц с ДНП летальные исходы значительно чаще обусловлены сердечно-сосудистыми причинами, чем интоксикацией вследствие ТСПН [4, 6, 9, 13].

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 кре-

атинина крови с подсчетом СКФ [13], определение HbA1C [24], параметров липидного спектра, электролитов, измерение АД, УЗИ почек, установление особенностей сердечно-сосудистого риска и др.) [4-6, 23]. Необходимо подчеркнуть, что прижизненное морфологическое исследование почечной ткани (биопсия почки) [5, 8] лицам с ДНП проводится редко – преимущественно в случаях, когда требуется проведение дифференциальной диагностики с другими гломерулярными поражениями (гломерулонефрит, амилоидоз) [22]. При отсутствии сомнений в диагнозе ДНП гистологические особенности почечной ткани существенной дополнительной информации для выбора лечебной тактики обычно не предоставляют [1].

Показаниями к биопсии почки у лиц с ДНП могут быть [17]:

- наличие нефротического синдрома у больного с давностью СД < 5 лет или с сохранный 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.

Клиническая картина

Начальный этап развития ДНП (гломерулярная гиперфилтрация) [12] протекает без клинических проявлений (и без альбуминурии), продолжительность этого бессимптомного периода может варьировать от 5 до 15 (при СД 1 типа) лет.

В последующем повышенные уровни СКФ снижаются до нормальных, увеличивается экскреция альбумина с мочой (развивается альбуминурия) [22]. Далее формируется явная ДНП, характеризующаяся развитием протеинурии от минимальной до большой (в этом случае 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). В клинической картине (особенно при СД2 типа) нередко широко представлены присущие диабету в целом и ДНП в особенности различные сердечно-сосудистые осложнения [6, 23], включая ИБС, нарушения ритма, ХСН, а также иные макро- и микрососудистые осложнения диабета [5, 8, 11, 14].

Общий взгляд на лечебную тактику

Как видно из рисунка 5, к числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с ДНП относят: [2-6, 8-15] 1) изменения образа жизни [20]; 2) кон-



Рис. 4. Схематическое представление патогенеза ДНП



Рис. 5. Основные лечебные подходы при ДНП

троль АД [28]; 3) блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 4) лечение гиперлипидемии [30]; 5) назначение ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; 6) контроль гликемии [21, 24, 26, 27], включая при СД 1 типа назначение препаратов инсулина и аналогов инсулина, а при СД 2 типа – метформина, иНГЛТ-2 [29] и, возможно, арГПП-1 [16, 25].

По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в лечении больных с ДНП все большее значение приобретают лечение анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем – методы замещения функции почек: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки [1, 5, 9, 12-14, 20].

Литература

- Смирнов А.В., Доброправов В.А., Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология*. 2015; 19(1):1561-6274.
- Дедов И. И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9 выпуск -дополненный) // *Сахарный диабет*. Москва. 2019; С. 68-78.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых – клинические рекомендации // *Российская ассоциация эндокринологов*. Москва. 2020; 23(25):80-92.
- Шестакова М.В., Глазунова А.М., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет с поражением почек – клинические рекомендации // *Российская ассоциация эндокринологов*. Москва. 2016; С. 6-37.
- Пенатенко Г. А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. и др. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19: учебное пособие // *Донецк*. 2021; С. 187-198.
- Bonora E., DeFronzo R. *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders* // New York: Springer. 2018; Pp. 203-229.
- Durruty P., Sanzana M., Sanhueza L. *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus* // *Type 2 Diabetes*. 2019; Pp. 1-18.
- Poretsky L. *Principles of Diabetes Mellitus* // New York: Springer.

- 2009; Pp. 425-442.
- Holt R.I.G., Cockram C., Flyvbjerg A. et al. *Textbook of Diabete* // Great Britain: Wiley Blackwell. 2017; Pp.566-579.
- Stocker Cl. J. *Type 2 Diabetes Methods and Protocols* // United States: Humana Press.2020; Pp. 1-30.
- Lerma E., Batuman V. *Diabetes and Kidney Disease* // New York: Springer. 2014; Pp. 9-239.
- Bronnlee M., Aiello L.P., Sun J.K. et al. *Complications of diabetes mellitus*. // *Williams Textbook of Endocrinology – 14th Edition*. 2020; 1478-1488.
- Ortega M-R., Rodrigues-Diez R., Lavoz C. *Special Issue “Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment”*. *J Clin Med*. 2020; 17;9(3):813.
- Haneda M., Utsunomiya K., Koya D. et al. *A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy*. *Diabetes Investig*. 2015; 6(2):242-6.
- Davies M. J., D’Alessio D. A., Fradkin J. et al. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669-2701.
- Buse J., Wexler D., Tsapas A. et al. *2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*. 2020; 43(2):487-493.
- Oi C., Mao X., Zhang Z. et al. *Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy*. *Diabetes Res*. 2017; 2017:8637138.
- Junichi H., Kengo F., Masayuki Y..et al. *A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy*. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0190923.
- Tervaert Th., Mooyaer A., Amann K. et al. *Pathologic classification of diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(4):556-63.
- Sulaiman M.K. *Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management*. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 23;11:7.
- Holman R., Paul S., Bethel M. et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577-89.
- Furuchi K., Shimizu M., Hara A. et al. *Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan*. *InternMed*. 2018; 57(23):3345-3350.
- Cosentino F., Grant P., Aboyans V. et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. *Eur Heart J*. 2019; 41(2):255-323.
- Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R.P. et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2545-59.
- Boer De L., Caramori M., Chan J. et al. *Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment*. *Kidney Int*. 2020; 98(4):839-848.

26. Patel A., MacMahon S., Chalmer J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(24):2560-72.
27. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):129-39.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S): S1-S87.
29. Mather A., Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int Suppl.* 2011; (120): S1-6.
30. Goldberg R.B, Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43(8):1673-1678.