

# **БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ**

### **Хроническая болезнь почек при сахарном диабете**

*Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.*

#### **Определение и синонимы**

Диабетическая нефропатия (ДН) или диабетическая болезнь почек (ДБП) - — это специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), вызванное воздействием метаболических, гемодинамических, воспалительных, генетических факторов, приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ): диализа, трансплантации.

Согласно рекомендациям по улучшению глобальных исходов при болезни почек – KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcome) предлагается воздерживаться от применения термина «диабетическая болезнь почек», чтобы избежать предположения о том, что хроническая болезнь почек (ХБП) всегда вызвана патофизиологическими факторами, связанными исключительно с сахарным диабетом. В то же время этот термин правомочен, когда речь идет именно о специфическом поражении почек при диабете. Также предлагается воздержаться от термина «диабетическая нефропатия», как устаревшего и для которого в настоящее время нет единого определения. Рекомендуются возможность применения терминов «пациенты с СД и ХБП» или «ХБП при СД» [1]. Тем не менее, все вышеуказанные термины продолжают использоваться в клинической практике.

#### **Коды по МКБ-10**

E10.2 - Инсулинозависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.2 - Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением почек

E13.2 – Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек

\*В МКБ 11 термин «инсулинозависимый сахарный диабет» будет заменен на «сахарный диабет 1 типа» (СД1); термин «инсулинонезависимый сахарный диабет» - на «сахарный диабет 2 типа» (СД2).

### **Эпидемиология**

СД наряду с артериальной гипертонией (АГ) – лидирующие причины ХБП. Почечная патология определяется у 20-40% пациентов с СД. При СД1 патология почек обычно развивается через 5 - 10 лет после дебюта заболевания, и через 20 лет наблюдается почти у 30%. При СД2 признаки патологии почек могут быть выявлены одновременно с постановкой диагноза диабета, поскольку своевременная диагностика СД2 запаздывает на несколько лет. При длительном течении СД2 частота патологии почек достигает 15-20%. Диабетическая патология почек занимает лидирующую позицию в структуре первично почечных заболеваний, достигая в ряде стран 60% [2]. Распространенность ДН в РФ по данным общероссийского регистра пациентов с сахарным диабетом на 01.01.2021 г. составила 25,9% среди лиц с СД1 и 18,4% среди лиц с СД2 [3].

### **Патогенез**

ХБП при СД - микрососудистое осложнение диабета, характеризующееся повреждением капилляров, разрастанием мезангиальных клеток, накоплением внеклеточного матрикса, утолщением базальной мембраны клубочков и повреждением подоцитов и клубочков, приводящим к гломерулярному и тубулоинтерстициальному фиброзу. Развитие этой патологии обусловлено результатом совокупного воздействия различных механизмов (рис. 1) [4].



**Рисунок 1. Основные механизмы повреждения почек при сахарном диабете [4].**

Основным фактором, способствующем развитию патологии почек при СД, является длительная гипергликемия (глюкозотоксичность). Она ведет к образованию конечных продуктов гликирования (AGE), окислительному стрессу, гипоксии, метаболическим и энергетическим нарушениям, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероной системы (РААС), стрессу эндоплазматического ретикулума, активации рецептора каннабиноида-1 эндоканнабиноидной системы, снижению биодоступности сероводорода (активатора антиоксидантной защиты) и выработке воспалительных и фиброзных факторов, включая TGF-β. Эти процессы способствует активации агентов, модулирующих сигнальные пути, контролирующие факторы транскрипции, цитокины, хемокины, апоптоз эндотелиальных клеток. При этом под влиянием глюкозотоксичности и запущенных ее механизмов страдают все структурные компоненты нефрона – сосуды и клетки клубочков, канальцевый аппарат, интерстиций почек.

Глюкозотоксичностью опосредованы окислительный стресс и дисбаланс вазоактивных факторов регуляции сосудистого тонуса артериол клубочков. Оксид азота (NO) - фактор релаксации, контролируемый эндотелиальной синтазой (eNOS), играет важную роль в поддержании функции почек, расширяя афферентные и эфферентные артериолы. В условиях гипергликемии снижается активность eNOS и уменьшается синтез NO, приводя к более низким уровням расширения сосудов и делая сосудистую сеть почек более чувствительной к сужению, опосредованному другими факторами, такими как эндотелин-1 - одного из наиболее мощных вазоконстрикторов, действующих на рецептор эндотелина A (ETA), тем самым

вызывая вазоконстрикцию эфферентных артериол. Спазм эфферентной артериолы поддерживается гиперактивацией локальнопочечной РААС, что в итоге сопровождается развитием внутриклубочковой гипертензии и последующей альбуминурии, протеинурии, пролиферации мезангиальных клеток, активации провоспалительных путей и стимуляции профибротических процессов.

Помимо повреждения клубочков на ранней стадии диабетической болезни почек из-за повышенной реабсорбции глюкозы (вследствие высокой активности натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (НГЛТ-2)) гипертрофируются клетки проксимальных канальцев, что сопровождается повышенным образованием АФК, окислительным повреждением и продукцией TGF- $\beta$ . Эти эффекты приводят к остановке клеточного цикла G1 проксимальных канальцев и активации программы клеточного старения, которые способствуют интерстициальному воспалению и фиброзу. Альдостерон увеличивает уровни ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) и TGF- $\beta$ , способствует инфильтрации макрофагов, провоцирует дисфункцию эндотелия. Было показано, что у пациентов с ДН добавление антагониста рецепторов минералокортикоидов к режиму блокады ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) полезно для уменьшения альбуминурии, воспаления и фиброза в почках, но с риском гиперкалиемии, из-за их воздействия на дистальную секрецию калия.

Стимулы, характерные для диабета, включая повышение уровня глюкозы, ангиотензина II и AGE, влияют на активацию протеинкиназы C (PKC), которая связана с регуляцией проницаемости эндотелия, вазоконстрикции, ангиогенеза, роста клеток, усилением экспрессии GLUT2 в проксимальных канальцах и увеличением экспрессии TGF- $\beta$ , что приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), фиброзу и изменениям в экспрессии NOX2 и NOX4, NADPH, активация оксидазы и, как следствие, увеличению продукции АФК. Более высокие уровни экспрессии PKC, обнаруженные в образцах биопсии пациентов с ДН в сравнении со здоровым добровольцами, определяли неблагоприятный прогноз и худшую выживаемость. Ингибирование PKC снижает альбуминурию и улучшает функцию почек, возможно, предотвращая активацию передачи сигналов TGF- $\beta$ .

Подоциты являются важным компонентом поддержания барьера клубочковой фильтрации. У пациентов с СД прогрессирование заболевания коррелирует с низким количеством подоцитов и расширением их отростков. Это повреждение подоцитов вызывает потерю целостности фильтрационного барьера клубочков и приводит к альбуминурии. Повышение уровня гликемии индуцирует апоптоз подоцитов за счет увеличения генерации АФК, активации РААС, пути mTOR или эффектов AGE. Подоциты обладают низкой способностью к регенерации, и поэтому апоптоз, наблюдаемый на моделях людей и мышей, может привести к необратимым повреждениям. Важно отметить, что длительная гипергликемия с помощью mTOR и  $\beta$ -аррестинов нарушает в подоцитах процесс аутофагии, необходимой для их защиты и поддержания клеточного гомеостаза. Модуляция

аутофагических путей в подоцитах может быть идентифицирована как потенциальный терапевтический подход к пациентам с ДН.

Гипергликемия, активируя путь Wnt /  $\beta$ -catenin - один из важнейших сигнальных путей в клетке, необходимый для нормального эмбрионального развития, дифференцировки - способствует эндотелиально-мезенхимальной трансформации подоцитов с их последующей утратой, подобно эпителиальным клеткам проксимальных канальцев. Путь передачи сигналов Wnt, следовательно, является потенциальной новой терапевтической мишенью при ДН, заслуживающей дальнейшего изучения. Одним из возможных агентов, способных подавлять этот путь, следует рассматривать аналог витамина D. Кроме того, он подавляет транскрипцию гена ренина и продукцию ангиотензина II, стимулируемые гипергликемией. Это способно предотвратить их компенсаторное увеличение при блокаде РААС, помимо снижения альбуминурии, гломерулосклероза, повышенного синтеза белков внеклеточного матрикса.

Появляется все больше доказательств того, что изменения в экспрессии генов, связанных с ДН, регулируются не только классическими сигнальными путями, но также и эпигенетическими механизмами, включающими модификации гистонов хроматина, метилирование ДНК и некодирующие РНК. Факторы, участвующие в редактировании эпигенома, регулируются субстратами промежуточного метаболизма. Оценка полиморфизмов и эпигенетических модификаций, объясняющих вариабельность ответов на различные виды терапии, и специфические механизмы, участвующие в конкретных вариантах ДН, могли бы предложить путь для персонализированной терапии.

Новые технологии позволили улучшить наше понимание множественных молекулярных механизмов патогенеза ДН, и теперь требуются усилия для преобразования этих знаний в новые терапевтические стратегии, чтобы остановить прогрессирование заболевания почек и даже способствовать их регрессу. Особое внимание следует уделять ранним эпигенетическим и транскрипционным изменениям, происходящим при ДН, которые могут быть движущими силами изменений структуры и функции почек. Идентификация биомаркеров, указывающих на патологические механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования ДН, может способствовать разработке более целенаправленных методов лечения у отдельных пациентов.

### **Диагностика**

Симптомы ДН у большинства больных СД1 на ранних стадиях отсутствуют, редко отмечают эпизоды повышения АД. У больных СД2 ранние стадии ДН не имеет специфических клинических симптомов. Возможна АГ, при осмотре иногда можно обнаружить пастозность голеней и стоп. На стадии ХБП С3 и более — нарастание и постоянно высокое АД у 80–90% пациентов, отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, слабость, быстрая

утомляемость, проявления кардиоваскулярной патологии. На стадии ХБП С4 (додиализная) — стабильно повышенное АД, задержка жидкости, выраженные стойкие отеки, тошнота, иногда рвота без облегчения состояния, зуд и желтушность кожных покровов, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации, снижение диуреза.

Типичная картина включает: длительный анамнез СД, наличие диабетической ретинопатии, альбуминурию/протеинурия без гематурии, нарастающий темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) после появления альбуминурии/протеинурии. ДН у пациентов с СД2 может диагностироваться и при отсутствии диабетической ретинопатии (умеренно чувствительный и специфичный маркер), а также при снижении рСКФ на фоне нормоальбуминурии. Если при СД1 ХБП как правило связана со специфическим диабетическим поражением почек, то при СД2 она может быть как прямым следствием диабета, усугубляться диабетом, так и не иметь отношения к диабету. В настоящее время эти состояния можно дифференцировать только при гистологическом анализе биоптатов почек. Отсутствие последовательного использования биопсии в качестве диагностического инструмента у пациентов с СД и протеинурией ставит под сомнение экстраполяцию наблюдений в когортах пациентов, перенесших биопсию, в общую популяцию больных СД.

Предметом особого обсуждения в последние годы стало разнообразие клинических фенотипов ДН, обусловленное разнообразием патогенетических факторов, особенностью эволюции осложнения под влиянием современных методов терапии. Прежде всего, это нормоальбуминурический фенотип, ассоциированный с маркерами тубулоинтерстициального повреждения и высоким кардиоваскулярным риском. Почечная патология у лиц с СД2 отличается большим разнообразием, обусловленное их коморбидностью. Это и гипертонический атеросклероз, ишемическая нефропатия, иммуновоспалительные и инфекционные заболевания и т.д.

Диагностика основывается на наличии повышенной альбуминурии и/или снижении рСКФ при отсутствии симптомов и признаков первичной почечной патологии. В ходе первичного обследования необходима оценка рСКФ (вычисляется с учетом уровня креатинина сыворотки с использованием валидизированной формулы (предпочтительно формулы СКД-ЕРІ, наилучшим образом соотносящейся с референтными (клиренсовыми) методами определения)) и альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи):

- у пациентов с СД1 с длительностью заболевания  $\geq 5$  лет;
- у всех пациентов с СД2;
- у детей, начиная с 11 лет при длительности СД более 2 лет;

- у всех пациентов с сопутствующей АГ.

Если рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при первичном определении, необходимо повторное определение через 3 мес или ранее. Если значения рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или отношение альбумин/креатинин  $>30$  мг/г ( $>3$  мг/ммоль) сохраняются по крайней мере 3 мес, диагностируется ХБП и проводится лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно [5,6,7].

С учетом вариабельности повышенная альбуминурия подтверждается результатами двух положительных тестов из трех в период до 1-3 месяцев. Соотношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи с высокой чувствительностью и специфичностью соотносится с суточной экскрецией альбумина с мочой. Определение в разовой порции мочи только альбумина без креатинина не дает такого точного результата, так как не учитывает влияние разведения мочи в силу различной гидратации. Поскольку в клинической практике продолжается оценка в разовой порции мочи только альбумина, то результаты этого исследования необходимо интерпретировать следующим образом (значения, соответствующие уровням альбуминурии согласно классификации ХБП): не более 20 мг/л – А1;  $>20$  до 200 мг/л - А2;  $> 200$  мг/л - А3.

Транзиторное (не диагностическое) повышение экскреции альбумина возможно при:

- значительной гипергликемии;
- Инфекции мочевых путей
- интенсивной физической нагрузке;
- высокобелковом питании;
- лихорадке;
- высокой АГ;
- менструации;
- ортостатической протеинурии у подростков в период интенсивного роста.

При рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> проводится оценка осложнений ХБП (АГ, перегрузки объемом, анемии, электролитных нарушений, метаболического ацидоза, минеральных и костных нарушений).

Пациентам с СД и ХБП необходимо оценить риск прогрессирования ХБП, определить частоту визитов в клинику и консультаций нефролога в зависимости от категории рСКФ и альбуминурии [8] (рис. 2).

ХБП классифицируется по: - <b>Этиологии</b> - <b>СКФ (G)</b> - <b>Альбуминурии (A)</b>				Категории альбуминурии		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значимо повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-299 мг/г 3-29 мг/ммоль	≥300 мг/г ≥30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	G1	Высокая и оптимальная	≥90	1, если ХБП	Визиты 1	Консультация нефролога 2
	G2	Незначительно сниженная	60-89	1, если ХБП	Визиты 1	Консультация нефролога 2
	G3a	Умеренно сниженная	45-59	Визиты 1	Визиты 2	Консультация Нефролога 3
	G3b	Значимо сниженная	30-44	Визиты 2	Визиты 3	Консультация Нефролога 3
	G4	Резко сниженная	15-29	Консультация Нефролога 3	Консультация Нефролога 3	Консультация нефролога 4+
	G5	Терминальная почечная недостаточность	<15	Консультация нефролога 4+	Консультация нефролога 4+	Консультация нефролога 4+

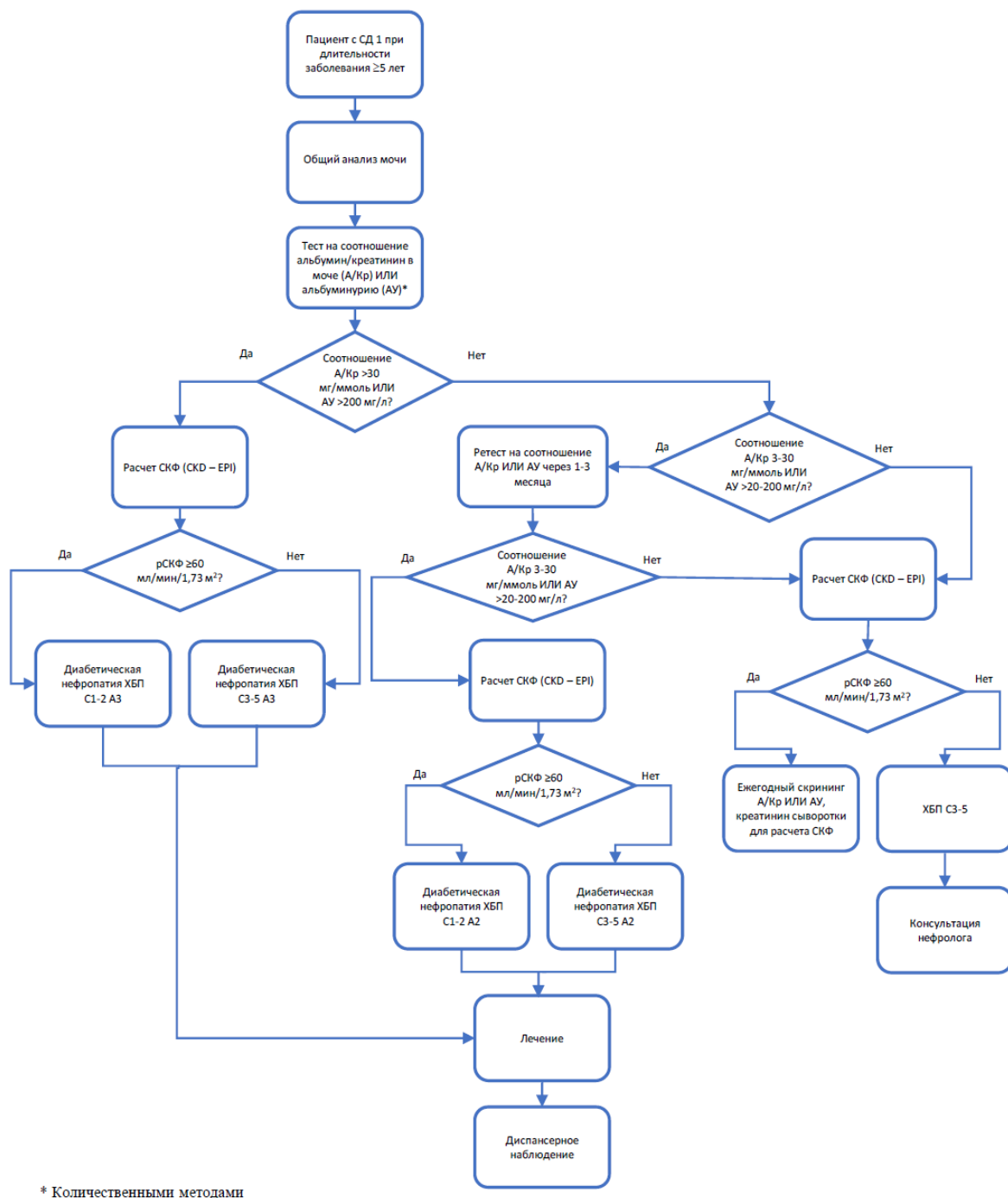
**Рисунок 2. Риск прогрессирования хронической болезни почек, частота визитов и консультаций нефролога у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от категории расчетной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии [8].**

Наряду с оценкой риска прогрессирования ХБП пациентам с СД необходимы своевременная диагностика сердечно-сосудистой патологии и консультации кардиолога. Пациенты с ХБП чаще погибают от сердечно-сосудистой смерти, чем доживают до ТПН. Сложные взаимоотношения между кардиоваскулярной патологией и заболеванием почек базируется на общности популяционных факторов риска. Кроме того, в условиях снижения почечной функции нетрадиционные факторы (анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гипоальбуминемия, гиперфосфатемия, снижение СКФ, альбуминурия и др.) ускоряют развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и неатеросклеротических (гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, кальцификация артерий, кальцификация клапанов и другие) [9]. Поэтому их патофизиология представляется многогранной и уникальной в условиях прогрессирующей почечной дисфункции. Особенно значима для лиц с СД и ХБП сердечная недостаточность. По данным крупнейших исследований RENAAL, IDNT, ALITITUDE частота этой патологии у лиц с СД превзошла сердечно-сосудистую смерть. Эти взаимозависимые проблемы обусловлены общими механизмами развития: воспаление, гемодинамические

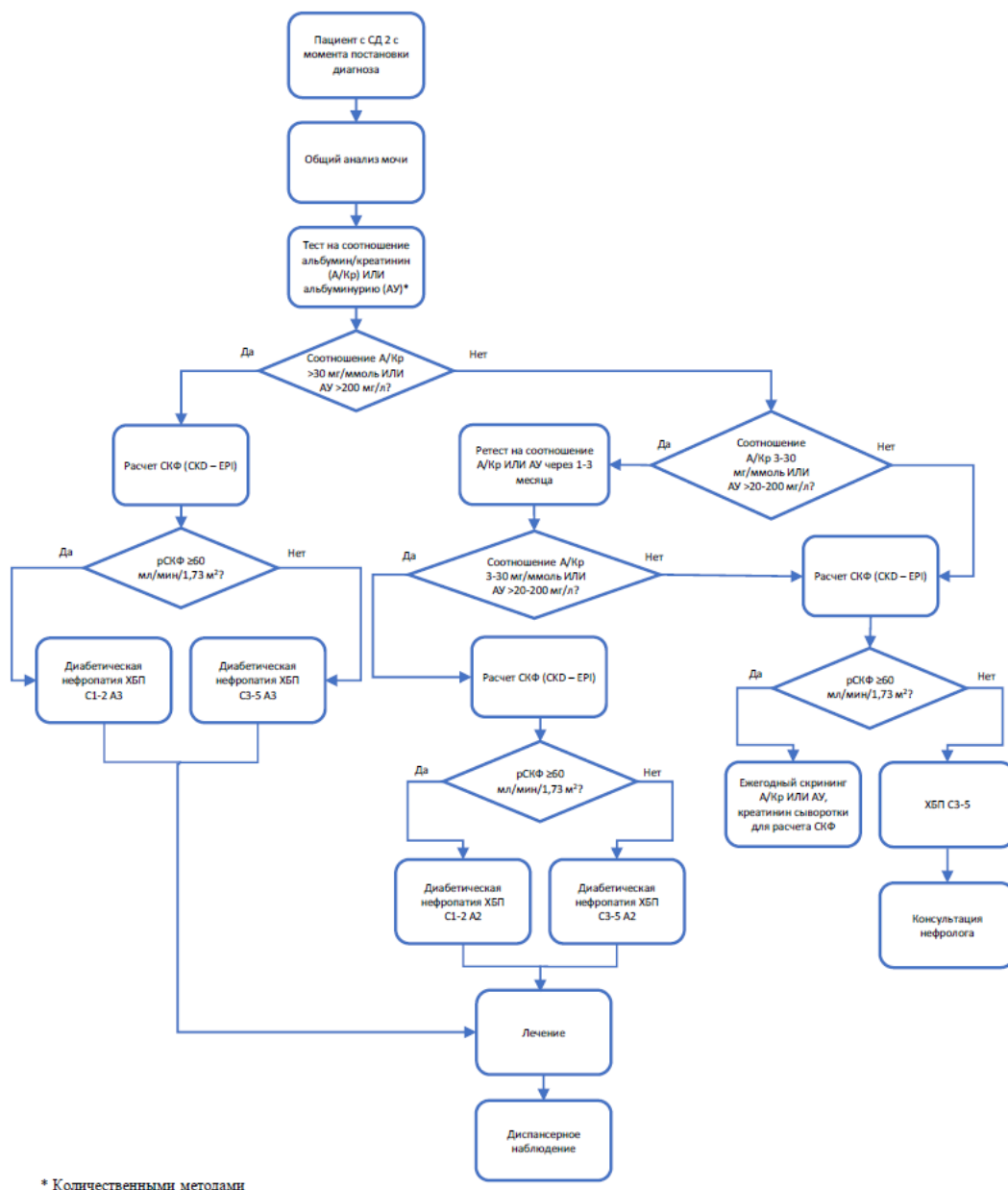


изменения, нейрогормональная активность, хроническая перегрузка объемом, инсулинорезистентность. Важно, что большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную гемодинамику, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором.

Алгоритмы диагностики ДН у пациентов с СД1 и СД2 представлены на рис. 3 и 4.



**Рисунок 3. Алгоритм диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.**



**Рисунок 4. Алгоритм диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.**

Необходимый объем клинического, лабораторного и инструментального обследования в зависимости от стадии ДН приведен в таблице 1.

**Таблица 1. Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии**

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
ХБП С1-2 А2-А3	• НbA <sub>1c</sub>	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия	2 раза в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, <b>расчет</b> расчет СКФ	1 раз в год

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Липиды сыворотки</li> </ul>	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 мес. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемоглобин</li> <li>• Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом</li> </ul>	1 раз в год при наличии анемии
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭХО-КГ</li> </ul>	Рекомендации кардиолога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Глазное дно</li> </ul>	Рекомендации офтальмолога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осмотр стоп</li> </ul>	При каждом посещении врача
ХБП С3 А1-А3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub></li> </ul>	1 раз в 3 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Альбуминурия/протеинурия</li> </ul>	2 раза в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АД</li> </ul>	Ежедневно
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креатинин сыворотки, <a href="#">расчет</a> расчет СКФ</li> <li>• Альбумин сыворотки</li> <li>• Мочевая кислота сыворотки</li> <li>• Калий сыворотки</li> <li>• Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D</li> </ul>	1 раз в 6-12 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Минеральная плотность костей (рентгеноденситометрия) для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении</li> </ul>	1 раз в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Липиды сыворотки</li> </ul>	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 мес. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемоглобин</li> <li>• Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом</li> </ul>	1 раз в 6 мес. (чаще – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ+нагрузочные тесты, ЭХО-КГ</li> </ul>	Рекомендации кардиолога	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Глазное дно</li> </ul>	Рекомендации офтальмолога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исследование автономной и сенсорной нейропатии</li> </ul>	Рекомендации невролога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осмотр стоп</li> </ul>	При каждом посещении врача
ХБП С4 А1-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA<sub>1c</sub></li> </ul>	1 раз в 3 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Альбуминурия/протеинурия</li> </ul>	2 раза в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>АД</li> </ul>	Ежедневно
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Креатинин сыворотки, <del>расчет</del> расчет СКФ</li> <li>Альбумин сыворотки</li> <li>Мочевая кислота сыворотки</li> <li>Калий сыворотки</li> </ul>	1 раз в 3 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D</li> <li>Диагностика кальцификации сосудов</li> </ul>	1 раз в 6-12 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Минеральная плотность костей для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении</li> </ul>	1 раз в год
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Липиды сыворотки</li> </ul>	1 раз в 6 мес. при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее - 1 раз в 6 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемоглобин</li> <li>Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом</li> </ul>	1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭКГ+ нагрузочные тесты, ЭХО-КГ</li> </ul>	Рекомендации кардиолога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Глазное дно</li> </ul>	Рекомендации офтальмолога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исследование автономной и сенсорной нейропатии</li> </ul>	Рекомендации невролога
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Осмотр стоп</li> </ul>	При каждом посещении
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Консультация нефролога</li> </ul>	1 раз в 6 мес.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Маркеры вирусных гепатитов (Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови)</li> </ul>	1 раз в 6 мес.

### **Классификация и формулирование диагноза**

Классификация стадий почечной патологии при СД проводится согласно концепции ХБП по величине рСКФ и категорий альбуминурии.

Формулирование диагноза ДН в соответствии с классификацией ХБП:

- ДН, ХБП С1 (2, 3, 4 или 5) А2
- ДН, ХБП С1 (2, 3, 4 или 5) А3
- ДН, ХБП С3 (4 или 5) А1 (т.е. независимо от уровня альбуминурии);
- ДН, ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией);
- в случае нормализации показателей альбуминурии на фоне нефропротективной терапии у пациентов с сохранной рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - диагноз ДН, ХБП сохраняется с формулировкой: ДН, ХБП С1-2 А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

### **Дифференциальный диагноз**

При появлении протеинурии у больного СД с длительным анамнезом заболевания (более 10 лет), с выраженной диабетической ретинопатией и другими признаками микро- и макрососудистых осложнений диагноз ДН не вызывает сомнений. При быстро нарастающей альбуминурии, внезапном развитии нефротического синдрома, быстром снижении рСКФ, отсутствии диабетической ретинопатии (в случае СД1), изменении осадка мочи (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) можно предположить альтернативную или дополнительную причину почечной патологии (табл. 2).

**Таблица 2. Дифференциальная диагностика диабетической нефропатии**

<b>ДН</b>	<b>Другое поражение почек</b>
Не развивается у детей с СД 1-го типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8–10 лет от начала СД 1-го типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1-го 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-(макро)гематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже на выраженной стадии	Сморщенные почки на выраженной стадии
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметричное поражение почек (кроме гломерулонефрита)
Ретинопатия, невропатия	Отсутствие других микрососудистых осложнений

### Лечение

Цели лечения - проведение мероприятий, обеспечивающих своевременный контроль факторов риска, лечение ХБП для предотвращения прогрессирования и развития тяжелых осложнений, отсрочки инициации ЗПТ.

Принципы лечения ДН представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Принципы лечения диабетической нефропатии**

<b>Стадия ДН</b>	<b>Принципы лечения</b>
ХБП С1-3 А2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3 рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.</li> <li>• Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).</li> <li>• Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД &lt;130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.</li> <li>• Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА под контролем креатинина и калия сыворотки.</li> <li>• Коррекция дислипидемии.</li> <li>• Коррекция анемии (при наличии).</li> <li>• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).</li> <li>• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.</li> </ul>
ХБП С1-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3 рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 (предпочтительно канаглифлозин,</li> </ul>

Стадия ДН	Принципы лечения
<p>А3</p> <p>ХБП С1-3</p> <p>А3</p>	<p>дапаглифлозин) или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).</li> <li>• Контроль статуса питания. Ограничение животного белка до 0,8 г/кг массы тела</li> <li>• Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД &lt;130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.</li> <li>• Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА под контролем креатинина и калия сыворотки.</li> <li>• Коррекция дислипидемии.</li> <li>• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).</li> <li>• Коррекция минерально-костных нарушений (в случае дефицита 25(ОН) витамина D компенсировать также, как в общей популяции).</li> <li>• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).</li> <li>• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.</li> </ul>
<p>ХБП С4</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С4 рассмотреть возможность продолжения применения иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, при А3 канаглифлозина) или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.</li> <li>• Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).</li> <li>• Контроль статуса питания. Ограничение животного белка до 0,8 г/кг массы тела</li> <li>• Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД &lt;130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.</li> <li>• Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА; требуется уменьшение дозы под контролем креатинина и калия сыворотки.</li> <li>• Комбинированная терапия артериальной гипертензии для достижения целевого АД.</li> <li>• Коррекция гиперкалиемии.</li> <li>• Коррекция дислипидемии.</li> <li>• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).</li> <li>• Коррекция минерально-костных нарушений (использовать активные метаболиты и аналоги 25(ОН) витамина D)</li> <li>• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).</li> <li>• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.</li> </ul>
<p>ХБП С5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемодиализ.</li> <li>• Перитонеальный диализ.</li> <li>• Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и</li> </ul>

Стадия ДН	Принципы лечения
	поджелудочной железы.

**Немедикаментозные методы лечения**, включающие контроль нутритивного статуса, физической активности, отказ от курения, являются немаловажными компонентами нефропротективной терапии. Диетические интервенции, ориентированные на пациента, могут быть средством выбора для стратегического контроля ХБП у взрослых с СД: замедления прогрессирования заболевания, консервативной терапии уремии, возможностью отсрочки диализной терапии, уменьшения дисбаланса электролитов, снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендуется потребление белка 0,8 г/кг/сут недиализным небеременным взрослым пациентам с СД и ХБП С3-5 и/или А3 для замедления прогрессирования ДН. Потребление такого количества белка в сравнении с большим уровнем замедляет снижение рСКФ. Диета, содержащая более 1,3 г/кг/сут ассоциирована с усилением альбуминурии, быстрым снижением почечной функции, кардиоваскулярной смертностью. Потребление белка менее 0,8 г/кг/сут не влияет на контроль гликемии, кардиоваскулярный риск и снижение рСКФ. Для пациентов на диализе необходимо более высокое потребление (1,2-1,5 г/кг/сут), так как нарушение питательного статуса – важная проблема диализных пациентов. Кроме того, рекомендуется ограничение потребления натрия до 2,3 г/сут пациентам с СД и ХБП для контроля АД, снижения кардиоваскулярного риска, а также ограничение потребления калия для снижения риска гиперкалиемии. Потребление натрия и калия необходимо индивидуализировать с учетом коморбидности, применяемых препаратов, уровня АД и лабораторных данных. Усугублять гиперкалиемию могут инфекция, лихорадка, травма, операция, гемолиз, прием калийсберегающих диуретиков, ацидоз. Гиперфосфатемия требует ограничения продуктов, богатых фосфором.

У лиц с СД и ХБП, как и в общей популяции, регулярная и достаточная физическая активность обеспечивает кардиометаболические, ренальные и когнитивные преимущества, повышает качество жизни, улучшает чувствительность к инсулину, понижает уровень маркеров воспаления и улучшает функцию эндотелия. Однако, пациенты с СД и ХБП имеют ограничения, препятствующие участию в регулярных упражнениях и в деятельности высокой интенсивности, прежде всего, связанные с возрастом и, следовательно, с риском падения. Потеря мышечной массы и развитие таких осложнений, как анемия, периферическая нейропатия, автономная нейропатия,



лимитируют функциональные способности этих пациентов, параллельно снижению почечной функции. Несмотря на такие ограничения, рекомендация физической активности во время обычного визита важна для пациентов практически во всех ситуациях, несмотря на конкурирующие проблемы и недостаток конкретных ресурсов. До реализации программы физической активности необходимо провести оценку физической толерантности, риска нежелательных явлений (прежде всего, падения), а также доступности с учетом выраженности сердечно-сосудистой патологии. Рекомендация по прекращению потребления никотина не должна носить формальный характер. Необходимо достичь понимания важности ее регулярного выполнения больными СД для профилактики развития и прогрессирования почечной патологии.

### Медикаментозное лечение

Контроль гликемии играет ключевую роль в снижении риска развития или замедления прогрессирования ДН у пациентов с СД. У пациентов с выраженными стадиями ХБП целевой уровень гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> может быть индивидуализирован с учетом высокого риска гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса, кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов, нарушения синтеза катехоламинов. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся в том числе нераспознаванием гипогликемии. Риск гипогликемий может превзойти преимущества гликемического контроля. Рекомендации KDIGO предлагают индивидуализированный уровень контроля HbA<sub>1c</sub> в пределах от 6,5% до 8,5% для недиализных пациентов с СД и ХБП [1] (рис. 5).



**Рисунок 5. Факторы, определяющие индивидуальные целевые показатели HbA<sub>1c</sub> у пациентов с сахарным диабетом хронической болезнью почек [1].**

Следует отметить, что достоверность HbA1c как показателя компенсации углеводного обмена на поздних стадиях ХБП ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Ситуация усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периоду полужизни эритроцитов. Тем не менее, необходимость контроля гликемии и HbA1c на всех стадиях ХБП очевидна при большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции.

Инсулинотерапия как наиболее эффективная обеспечивает наибольшее снижение HbA1c. На 4–5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, что требует соответствующей редукции дозы. С прогрессированием ХБП снижается клиренс инсулина. Вначале это компенсируется увеличением поглощения инсулина проксимальными канальцами. Минимальные изменения в клиренсе инсулина происходят пока рСКФ не снижается до 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Перитубулярная утилизация инсулина возрастает при снижении почечной функции для поддержания клиренса инсулина, пока рСКФ не снижается менее 15-20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Ниже этого показателя уровень метаболического клиренса инсулина падает стремительно. Более того, катаболизм инсулина в других тканях (печень, мышцы, жировая ткань) также снижается из-за уремии. Снижение в потребности инсулина с начальной стадии ДН и до финальной одинакова как для лиц с СД1, так и для лиц с СД2 и не зависит от остаточной секреции инсулина при СД2. У пациентов с ТПН после инициации диализной терапии происходит «утилизация» накопившихся в междиализные дни уремических токсинов. Это приводит к снижению резистентности периферических тканей к инсулину после проведения процедуры, что способствует снижению потребности в инсулине в последующие 24 часа. Считается, что во время проведения процедуры гемодиализа глюкоза по законам осмоса и диффузии способна проходить через поры диализатора (особенно при отсутствии или низкой концентрации глюкозы в диализате), а часть инсулина адсорбируется на мембране диализатора. Главным правилом в инсулинотерапии у пациентов на гемодиализе является недопущение возникновения гипогликемических эпизодов во время процедуры, так как именно гипогликемические события индуцируют последующие, трудно поддающиеся

терапии, колебания уровня глюкозы в крови. Во время эпизода гипогликемии с целью предотвращения дальнейшего снижения уровня глюкозы в крови, происходит выброс контринсулярных гормонов. Важно, что процесс выброса этих гормонов, скорее всего, не заканчивается купированием гипогликемии из-за нарушения работы автономной нервной системы при длительно текущем СД, а продолжается некоторое время, что приводит к отсроченному повышению уровня глюкозы в крови. Такое отсроченное повышение уровня глюкозы в крови называется «гипергликемией, индуцированной гемодиализом». Учитывая тот факт, что гипергликемия развивается после гипогликемии, подобно феномену Самоджи, интенсивный контроль гликемии, способный предугадать имеющуюся тенденцию к снижению уровня глюкозы в крови, может предотвратить возникновение гипогликемических эпизодов во время процедуры гемодиализа и, следовательно, выраженное повышение уровня глюкозы в крови после процедуры. Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для пациентов с ХБП с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторинга гликемии.

Выбор других сахароснижающих препаратов и их дозы у пациентов с СД2 и ХБП определяется  $\mu$ СКФ, риском гипогликемии и прогрессирования ХБП, кардиоваскулярной патологией (табл. 4).

**Таблица 4. Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях хронической болезни почек**

ПРЕПАРАТЫ	СТАДИЯ ХБП
Метформин	С 1 – 3*
Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	С 1 – 2
Гликлазид и гликлазид с модифицированным высвобождением	С 1 – 4*
Глимепирид	С 1 – 4*
Гликвидон	С 1 – 5
Репаглинид	С 1 – 5
Натеглинид	С 1 – 3*
Пиоглитазон	С 1 – 4
Росиглитазон	С 1 – 4
Ситаглиптин	С 1 – 5*
Вилдаглиптин	С 1 – 5*
Саксаглиптин	С 1 – 5*
Линаглиптин	С 1 – 5
Алоглиптин	С 1 – 5*
Гозоглиптин	С1 – 3а

Гемиглиптин	C1 – 5
Эвоглиптин	C 1 – 4
Эксенатид	C 1 – 3
Лираглутид	C 1 – 4
Ликсисенатид	C 1 – 3
Дулаглутид	C 1 – 4
Семаглутид	C 1 – 4
Дапаглифлозин	C 1 – 4**
Эмпаглифлозин	C 1 – 3
Канаглифлозин	C 1 – 4***
Ипраглифлозин	C 1 – 3
Эртуглифлозин	C 1 – 3а
Инсулины, включая аналоги	C 1 – 5*

\* При ХБП С3б-5 необходима коррекция дозы препарата.

Необходимо помнить о повышении риска развития гипогликемии у больных на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП С1-2 до С3-5, что требует снижения дозы инсулина.

\*\* Не инициировать при  $pСКФ < 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (можно продолжить у ранее получавших терапию)

\*\*\* Не инициировать при  $pСКФ < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (можно продолжить при альбуминурии  $> 300$  мг/сут у ранее получавших терапию).

Метформин рассматривается как первый препарат для всех пациентов с СД2, включая лиц с ХБП. Метформин противопоказан пациентам с СД2 и ХБП при  $pСКФ < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. На фоне терапии метформином необходим мониторинг  $pСКФ$ ; переоценка (титрация) дозы до 1000 мг/сут при  $pСКФ < 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Не рекомендуется инициировать терапию метформином при  $pСКФ < 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Прием метформина прекращается при проведении исследований с в/в введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов ввиду возможной концентрации препарата и последующего развития лактат-ацидоза.

Гипогликемические эффекты препаратов группы сульфонилмочевины усиливаются на фоне снижения  $pСКФ$  из-за аккумуляции активных метаболитов. При развитии почечной патологии возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии. Исследование ADVANCE показали, что достижение оптимального гликемического контроля с использованием препарата гликлазид с модифицированным высвобождением приводит к снижению риска развития и прогрессирования ДН на 21%, снижение риска терминальной стадии ХБП на 65% у лиц СД2.

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и

соответственно с меньшим риском гипогликемий), — репаглинид метаболизируется в основном в печени, что позволяет его применение при ренальной дисфункции.

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для пациентов с СД2 и ХБП. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), сужают показания по их применению. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами иДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП.

Ингибиторы НГЛТ2 (иНГЛТ-2) переживают бурный период становления как препаратов с высоким потенциалом нефро- и кардиопротекции. иНГЛТ-2 следует рассматривать для пациентов с СД2 и ХБП как препараты первого ряда выбора дополнительно к метформину или без метформина (в случае непереносимости или наличия противопоказаний к метформину). Современные рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA), клинические рекомендации общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», международного консорциума KDIGO, Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) позиционируют группу препаратов иНГЛТ2 как приоритетные для пациентов с СД2 и ХБП в силу многогранного механизма, способного регулировать проявления кардиоренального континуума. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД2 и установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3) или факторами риска ACC3 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV) наряду с кардиоваскулярными исходами оценивали почечные исходы в качестве вторичных конечных точек [10]. Эмпаглифлозин значительно снижал риск развития или прогрессирования нефропатии на 39%, удвоения креатинина при соответствующей  $p$ СКФ  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на 44% в сравнении с плацебо. Канаглифлозин значительно снижал риск

прогрессирования альбуминурии на 27% и риск снижения  $\text{pСКФ}$ , достижения ТПН или ренальной смерти на 40% в сравнении с плацебо. Дапагглюфлозин значительно снижал совокупность падения  $\text{pСКФ} \geq 40\%$  до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, развития ТПН или почечной смерти на 47% в сравнении с плацебо. Эртуглифлозин показал в исследовательской вторичной ренальной точке, включавшей удвоение креатинина, инициацию ЗПТ, ренальную смерть, трендовое различие, однако более широкий анализ ренальных исходов, включавший оценку  $\text{pСКФ}$  (устойчивое снижение на 40%), т.е. сопоставимый с вышеприведенными исследованиями, показал значимое преимущество по конечной ренальной точке, как и в других исследованиях иНГЛТ-2. Плацебо-контролируемое исследование CREDENCE показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки у пациентов с СД 2 и ХБП на фоне терапии канаглифлозином при блокаде РААС [11]. Плацебо-контролируемое исследование DAPA-SKD продемонстрировало значимое преимущество по снижению первичной конечной точки (стойкое снижение  $\text{pСКФ} \geq 50\%$ , ТПН, почечная или сердечно-сосудистая смерть) на фоне терапии дапагглюфлозином у пациентов с ХБП независимо от наличия СД2 или его отсутствия при максимально переносимой блокаде РААС [12]. иНГЛТ2 представляются наиболее оптимальным выбором, учитывая их возможности по кардио-и нефропротекции, механизмы которой включают улучшение метаболических факторов, снижение внутриклубочковой гипертензии, снижение бремени альбуминурии для канальцев, натрийуретический и диуретический эффекты, снижение АД, повышение гематокрита и доставки кислорода проксимальным канальцам, контроль провоспалительных/профибротических сигнальных путей, предотвращение повреждений подоцитов в эксперименте. Крайние значения СКФ для применения иНГЛТ2 указаны в таблице 4 (в примечании).

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) следует рассматривать для пациентов с СД2 и ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых событий как препараты дополнительно к метформину для достижения целевого уровня контроля гликемии или как альтернативные в случае непереносимости, или наличия противопоказаний к метформину и иНГЛТ-2 согласно рекомендациям ADA, клиническим рекомендациям общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», международного консорциума KDIGO, ERA-EDTA. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД2 и установленными ACC3 или факторами риска ACC3 (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) наряду с сердечно-сосудистыми исходами оценивали почечные исходы в качестве вторичных конечных точек. Лираглутид

значимо снижал риск развития или прогрессирования нефропатии (совокупность возникновения стойкой макроальбуминурии, удвоения креатинина, развития ТПН, ренальной смерти) на 22% в сравнении с плацебо. Семаглутид значимо снижал риск развития или прогресс развития нефропатии (совокупность возникновения стойкой альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи >300 мг/г), удвоения креатинина, развития ТПН) на 36%. Дулаглутид значимо снижал совокупность развития стойкой макроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи >33,9 мг/ммоль), стойкого снижения  $\mu$ СКФ на 30% и более и инициации ЗПТ на 15%. арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) могут использоваться при  $\mu$ СКФ >15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с большим преимуществом для снижения АССЗ, чем для прогрессирования ХБП и ХСН. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать применение арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) у пациентов с СД2 и ХБП для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [13]. Ренальные эффекты арГПП-1 обусловлены широким спектром прямого и непрямого влияния ГПП1 на почечные структуры и функции. Непрямые – это контроль гликемии, АД, веса, опосредованно влияющие на почечную функцию. Среди прямых эффектов необходимо, прежде всего, сказать о прямом эффекте ГПП-1 на почечные канальцы, приводящем к натрийурезу и диурезу, подтвержденный в исследованиях среди здоровых волонтеров, лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, лиц с СД2. Механизм натрийуретического воздействия, как и в случае с иНГЛТ-2, наиболее вероятно, определяется ингибированием натрий-водородного антипортера NHE3, локализованном в проксимальных канальцах. Канальцевые эффекты арГПП-1 ведут к изменению клубочковой гемодинамики путем влияния на тубулогломерулярную обратную связь, что ведет к вазоконстрикции афферентной артериолы и снижению внутриклубочкового давления. Однако данный классический путь в случае арГПП-1 не может реализоваться в полной мере ввиду прямого сосудорасширяющего действия ГПП1 на афферентную артериолу, компенсирующего ее вазоконстрикцию, что в целом определяет нейтральный эффект на СКФ. Несмотря на нейтральный эффект на показатели почечной гемодинамики, арГПП-1 снижают альбуминурию у пациентов с СД2, вероятно, подавляя процессы воспаления, эндотелиальной дисфункции, продукцию фиброгенных цитокинов, оксидативный стресс, активность РААС, инфильтрацию макрофагами, аккумуляцию коллагена IV типа в почке. Иницированное исследование FLOW (в стадии продолжения исследования), испытывающее эффекты семаглутида у пациентов с СД2 и ХБП, призвано ответить на вопрос – могут ли быть арГПП-1 полезным инструментом для лечения почечной патологии? Первичная конечная точка в 5-летнем исследовании имеет определенный

ренальный статус – снижение рСКФ на 50% и более, достижение ТПН, ренальная смерть или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний.

*Артериальная гипертензия* – значимый фактор риска развития и прогрессирования ХБП. Антигипертензивная терапия снижает риск альбуминурии и сердечно-сосудистых событий. Уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. может рассматриваться как целевой на основе индивидуальных преимуществ и рисков. У пациентов с СД и установленной ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумин/креатинин мочи ≥300 мг/г) иАПФ и БРА снижают риск прогрессирования до терминальной ХБП. иАПФ и БРА – препараты первой линии для лечения ХБП у небеременных пациентов с СД, рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумин/креатинин мочи ≥30 мг/ммоль независимо от наличия АГ, поскольку имеют доказанные преимущества по профилактике прогрессирования ХБП. При более низком уровне альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин 3-29 мг/ммоль) терапия иАПФ и БРА демонстрирует снижение прогрессирования до более высокого уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи ≥30 мг/ммоль) и сердечно-сосудистых событий, но не прогрессирования до терминальной ХБП. иАПФ и БРА имеют сопоставимые преимущества и риски. Рекомендации профильных международных ассоциаций не разделяют лечение ДН при СД1 и СД2 и рекомендуют у вышеупомянутой группы пациентов прием иАПФ и БРА, экстраполируя результаты рандомизированных клинических исследований, доказавших нефропротективный эффект этих препаратов на обе группы. Режим дозирования иАПФ и БРА должен быть индивидуальным с учетом показателей рСКФ пациента и особенностей фармакокинетики препаратов, указанных в инструкциях. Для оценки безопасности терапии у пациентов с СД, получающих иАПФ или БРА и диуретики, необходим контроль креатинина и калия сыворотки крови. Не рекомендуется прием иАПФ или БРА пациентам с СД при нормальном АД, соотношении альбумин/креатинин мочи менее 3 мг/ммоль, нормальной рСКФ для первичной профилактики ХБП. Следует избегать комбинированной терапии иАПФ и БРА с СД и ХБП для профилактики гиперкалиемии или острого повреждения почек. При инициации терапии препаратами этих групп или повышении их доз (особенно у лиц с продвинутыми стадиями ХБП) необходим контроль креатинина сыворотки в течение 4 недель – при повышении показателя более, чем на 30%, прием прекращается или возвращаются к исходным дозам. При отсутствии ХБП, иАПФ и БРА используются для контроля АД, но не имеют преимуществ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов у пациентов с СД.

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов - спиронолатон, эплеренон, финеренон\* (\* не зарегистрирован в РФ) - эффективны в лечении резистентной



гипертензии, снижении альбуминурии, достижении дополнительных кардиоваскулярных преимуществ, однако они повышают эпизоды гиперкалиемии в двойной терапии (в комбинации с иАПФ или БРА). Плацебо-контролируемое исследование FIDELIO-DKD показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки (ТПН, снижение рСКФ  $\geq 40\%$ , ренальная смерть) у пациентов с СД2 и ХБП на фоне терапии селективным антагонистом рецепторов минералокортикоидов финереноном [14]. Регистрация препарата в РФ ожидается в 2024 г.

Лечебные мероприятия, направленные на нормализацию **липидного** обмена, способствуют улучшению функции почек. Пациентам с ХБП стадии С3-5 при отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарового-кофермента А (ГМГ-КоА)— статинами с целями предупреждения сердечно-сосудистых событий и замедления прогрессирования дисфункции почек. Терапия статинами для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалента для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ХБП, включая лиц с трансплантированной почкой. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеинурическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Эти эффекты пропорциональны дозе и длительности терапии, что требует титрации доз до достижения рекомендуемых при условии отсутствия нежелательных явлений. При недостаточном снижении ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы пациентам с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (к которым относятся пациенты с ХБП) рекомендуется назначение эзетемиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9). У пациентов, получающих ЗПТ диализом, нет убедительных доказательств эффективности терапии статинами для профилактики сердечно-сосудистых событий, за исключением случаев с повышенным уровнем ЛПНП  $>140$  мг/дл. Но в случае, если пациент получал статины на додиализных стадиях, лечение необходимо продолжить.

**Аспирин** следует применять для вторичной профилактики у пациентов с СД и ХБП с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Двойную антиагрегантную терапию следует применять у пациентов после острого коронарного синдрома или после чрескожной коронарной интервенции соответственно клиническим рекомендациям. Аспирин может быть рассмотрен для первичной профилактики у лиц с высоким индивидуальным риском с учетом возможной опасности кровотечения при

тромбоцитопении на фоне низкой рСКФ. Несмотря на высокий риск тромботических и эмболических событий, оптимальная антиагрегантная и антитромботическая терапия у лиц с СД и ХБП не установлена.

**Подробные рекомендации по лечению осложнений ХБП (анемии, электролитных нарушений, минерально-костных нарушений) см. в соответствующих клинических рекомендациях.**

### **Показания для направления на лечение другими специалистами или в стационар**

Консультация и наблюдение нефролога пациентов с СД, начиная со стадии ХБП 3а, могут снизить затраты, улучшить обслуживание и отсрочить диализную терапию. Консультации и наблюдение кардиолога, офтальмолога, невролога необходимы для диагностики и лечения осложнений СД, а также сопутствующей патологии. Консультация трансплантолога показана на выраженных стадиях ХБП для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации почки или сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

**Стационарное лечение** показано пациентам с СД и ХБП при:

- прогрессировании ХБП;
- трудно корригируемой гипертензии;
- развитии нефротического синдрома и значительном снижении фильтрационной функции почек;
- клинически значимом ухудшении основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии;
- необходимости верификации диагноза.

### **Показания к началу ЗПТ диализом у пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью**

Принятие решения о начале ЗПТ и формирование сосудистого доступа (в случае гемодиализа) основывается на снижении рСКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и наличии нижеперечисленных симптомов:

- олигурия, анурия с нарастанием гидратации с риском развития отека легких и мозга;
- выраженный полисерозит с риском развития тампонады сердца;
- нарушение кислотно-основного (тяжелый метаболический ацидоз) и электролитного (неконтролируемая гиперкалиемия) баланса;

- выраженный кожный зуд, гемморрагический диатез;
- трудно контролируемая АГ;
- прогрессивное ухудшение нутритивного статуса, нарастание белково-энергетической недостаточности;
- энцефалопатия и когнитивные нарушения, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации.

### **Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение — трансплантация почки (осуществляют на стадии ТПН). Наличие СД не является противопоказанием к трансплантации органов (почки или почки в сочетании с поджелудочной железой). Заблаговременно до трансплантации необходимо детальное обследование пациентов. Пациентам с СД1 после изолированной трансплантации почки целесообразен режим постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы (при отсутствии противопоказаний) с позиции долгосрочной эффективности и влияния на выживаемость трансплантата и реципиента. Изолированная трансплантация поджелудочной железы нецелесообразна для лечения СД.

### **Профилактика ДН**

Возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования осложнения.

### **Реабилитация**

Специфической медицинской реабилитации пациентам с ДН не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с ДН могут быть включены занятия с медицинским психологом, социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников.

### **Диспансерное наблюдение**

Согласно приказу 168Н от 15.03.2022 г. МЗ РФ «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми» пациенты с ХБП входят в перечень хронических заболеваний, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение врачом-терапевтом с минимальной периодичностью диспансерных приемов в соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 1 раза в год, с приемом врача-нефролога 1 раз в год. К контролируемым показателям состояния здоровья в рамках

проведения диспансерного наблюдения относятся АД (согласно клиническим рекомендациям); СКФ (согласно клиническим рекомендациям).

## ЛИТЕРАТУРА

1. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes mellitus management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2020; 98:S1-S115. doi:10.1016/J.KINT.2020.06.019.
2. United States Renal Data System, *USRDS 2021 Annual Data Report*.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 г. *Сахарный диабет* 2021;Т 24, №3, С.204-221. doi <https://doi.org/10.14341/dm12759>.
4. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers C, Bakris GL, Brosius FC. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney International* 2022; 102: 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>.
5. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов 2022 «Сахарный диабет 1 типа у взрослых». КР 286 2.
6. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов 2022 «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». КР 290 2.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск (дополненный) -М., 2022.-231 с.
8. American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (supplement 1): s175–s184.
9. Sarnak M, Amann K, Bagalore S, Joao L et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *JACC State-of-the-Art Review*. *JACC* 2019; 74(14): 1823-1838. doi: 10.1016/J.JACC.2019.08.1017.
10. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA Cardiology* 2021; 6(2): 148-158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
12. Heerspink HJL, Stefansson BY, Correa-Rotter R, Chertow GM et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

13. Kristensen SL, Roth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
14. Bakris GL, Agarwal R, Anker S, Pitt B et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229. Doi: 10.1056/NEJMOA2025845.

## **АББРЕВИАТУРЫ/СОКРАЩЕНИЯ**

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ДН – Диабетическая нефропатия

ДБП – диабетическая болезнь почек

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

ЗПТ – заместительная почечная терапия

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек