

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ И ИММУНОЛОГИИ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

А. В. Солнцева, И. М. Хмара

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 616.61:616.379-008.64-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 30.04.2024 г., протокол № 16

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета И. А. Козыро; каф. педиатрии с курсом ФПКП Гомельского государственного медицинского университета

Солнцева, А. В.

С60 Диабетическая нефропатия у детей : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева, И. М. Хмара. – Минск : БГМУ, 2025. – 40 с.

ISBN 978-985-21-1784-5.

Представлены современные данные о распространенности, этиологии, патогенезе, новых биомаркерах и методах выявления диабетической нефропатии у детей, ренопротекторных стратегиях для замедления прогрессирования хронической болезни почек до терминальной стадии.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.61:616.379-008.64-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1784-5

© Солнцева А. В., Хмара И. М., 2025
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 7 ч.

Настоящее учебно-методическое пособие создано с целью повышения уровня теоретической и практической подготовки студентов 5-го курса. Предлагаемое пособие разработано в соответствии с рабочей программой по учебной дисциплине «Педиатрия» раздел «Эндокринные заболевания» для специальности 1-79 01 02 «Педиатрия».

Цель занятия: повысить профессиональные компетенции в вопросах диагностики, лечения и профилактики диабетической нефропатии (ДН).

Задачи занятия. Студенту необходимо:

1. Изучить распространенность ДН.
2. Рассмотреть причины и патофизиологию ДН.
3. Усвоить клинические проявления ДН и уметь проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями почек.
4. Приобрести устойчивые знания по вопросам диагностики ДН.
5. Освоить принципы лечения ДН.
6. Приобрести знания о профилактике ДН.
7. Изучить порядок организации динамического наблюдения за пациентами с ДН для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
8. Приобрести навыки взаимодействия в многопрофильной врачебной команде для улучшения результатов лечения пациентов с ДН.

Студент должен научиться:

1. Собирать анамнестические данные по сахарному диабету (СД), анализировать семейный анамнез и сведения о сопутствующих патологиях, в том числе о недиабетических заболеваниях почек с целью выделения и оценки немодифицируемых факторов развития и прогрессирования ДН.
2. Проводить комплексный клинический осмотр и сопоставлять получаемые данные с результатами оценки гликемии, ее вариабельности и гликированным гемоглобином для оценки и влияния на модифицируемые факторы развития и прогрессирования ДН.
3. Прогнозировать возможные структурные и функциональные характеристики поражения почек при прогрессировании ДН в зависимости от возраста пациента, длительности его заболевания и компенсации основного заболевания.
4. Производить расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей и подростков и классифицировать хроническую диабетическую болезнь почек на основании величин СКФ.
5. Применять знания о нормальных возрастных показателях СКФ у мальчиков и девочек.
6. Проводить стратификацию стадий ХБП по уровню альбуминурии и величинам соотношения альбумина к креатинину мочи.

7. Формулировать диагноз в зависимости от тяжести ДН и ХБП.
8. Использовать сывороточные и биомаркеры для ранней диагностики ДН, оценки уровня поражения почек.
9. Владеть показаниями для организации мероприятий по диагностике ДН у детей различного возраста с СД.
10. Осуществлять мониторинг артериального давления (АД) и знать методы его контроля, а также целевые значения АД у детей и подростков с СД для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
11. Выявлять острое повреждение почек при диабетическом кетоацидозе.
12. Выполнять мероприятия по улучшению функции почек при СД на основании знаний об обратимости и ремиссии ДН.
13. Организовывать и исполнять стратегии лечения ДН.
14. Осуществлять динамическое наблюдение за пациентами с ДН.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из анатомии: строение, топографию и функцию почки; структурно-функциональную единицу почки;
- биохимической химии: гормональную регуляцию метаболизма, функцию почек, особенности метаболизма в почечной ткани; общие свойства и химический состав мочи; патологические компоненты мочи и диагностическое значение определения патологических компонентов мочи;
- гистологии, цитологии, эмбриологии: нефрон как морфофункциональную единицу почки и его строение, систему кровоснабжения; почечное тельце, мезангий; гистофизиологию канальцев; эндокринный аппарат почки; понятие о гормонах, клетках-мишенях, рецепторах;
- медицинской биологии и общей генетики: эпигенетические механизмы регуляции работы генов, закономерности наследования признаков, взаимодействие генов, генетику человека;
- клинической патологической физиологии: патофизиологические механизмы почечной недостаточности; молекулярные основы развития патологических процессов;
- нормальной физиологии: физиологию выделения; особенности кровоснабжения почек у детей;
- фармакологии: факторы, определяющие побочное действие, тератогенность и токсичность лекарственных средств.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Структурно-функциональное строение почки.
2. Нефрон как морфофункциональная единица почки, его строение, система кровоснабжения, особенности кровотока почек у детей, почечное тельце, мезангий, гистофизиология канальцев почки.

3. Эндокринный аппарат почки: ренин-ангиотензиновая, простагландиновая, калликреин-кининовая системы.

4. Механизмы, их регуляция и поддержание в норме кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, сосудистого тонуса. Участие почек в этих процессах.

5. Общая этиология и патогенез расстройств функций почек. Механизмы нарушений клубочковой фильтрации, проксимальной и дистальной реабсорбции, канальцевой секреции и экскреции.

6. Клинические проявления расстройств почечных функций.

7. Хроническая почечная недостаточность (ХПН). Этиология, патогенез, стадии, клинические проявления. Понятие об азотемии и уремии. Основные клинические проявления уремии.

8. Виды почечной патологии по их происхождению. Общие симптомы при заболеваниях почек. Понятие о гломерулопатиях.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Роль ДН в развитии сердечно-сосудистой патологии и общей смертности у детей с СД.

2. Эпидемиология и классификация основных патогенетических факторов ДН.

3. Модифицируемые и немодифицируемые факторы прогрессирования ДН.

4. Альбуминурия, протеинурия как признак структурного поражения почек при ДН.

5. Патогенетические механизмы развития ДН.

6. Расчетные величины и классификация хронической болезни почек (ХБП) у детей.

7. Стратификация ДН по выраженности протеинурии.

8. Порядок выявления и динамическая оценка альбуминурии у детей с СД.

9. Структурные, функциональные и патофизиологические биомаркеры ДН.

10. Ранние клинические признаки ДН у детей и подростков по данным контроля АД.

11. Критерии острого поражения почек и группы риска по развитию другой почечной патологии у детей с СД.

12. Критерии регрессии и ремиссии ДН.

13. Ведущие стратегии профилактики ДН.

14. Сахароснижающие препараты для использования у детей, целевые уровни гликированного гемоглобина и профилактика гипогликемии, нарушений функции почек при их использовании.

15. Антигипертензивная терапия и ее роль в контроле протеинурии, целевые точки контроля.

16. Значение контроля липидного профиля и показания для его коррекции у детей с СД и ДН.

17. Группы препаратов, применяемые при лечении ДН в детском возрасте.
18. Дифференциальная диагностика между ДН и другими поражениями почек.
19. Задачи профилактики ДН.
20. Динамическое наблюдение при ДН.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет — это хроническое метаболическое заболевание, которое характеризуется полной или недостаточной выработкой инсулина. По данным многоцентровых международных исследований с 1989 по 2003 гг. зарегистрирован рост ежегодной заболеваемости СД в детской популяции с 2,8 до 3,9 %, а в младшей возрастной группе (до 4 лет) отмечено ее наибольшее увеличение (5,4 % в год). Во всем мире последние 20 лет продолжается рост случаев СД у детей, в том числе из-за неинфекционной пандемии — алиментарного ожирения. Так, в разных странах сообщается о ежегодном увеличении заболеваемости у молодых людей в возрасте до 20 лет СД I типа на 4,8 % и СД II типа — на 1,9 % в год.

Основными медико-социальными проблемами, ассоциированными с СД в детском возрасте, являются снижение продолжительности жизни пациентов и высокая частота развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений. СД является ведущей причиной терминальной стадии ХПН среди взрослых. Прирост частоты установления клинико-биохимических показателей, предполагающих к развитию диабетической микроангиопатии с вовлечением почек — диабетической нефропатии (ДН) — составляет около 3 % в год.

Диабетическая нефропатия — это хроническое заболевание, развивающееся в течение многих лет, которое характеризуется постепенным повышением экскреции альбумина с мочой, уровня АД, снижением СКФ и, в конечном итоге, формированием терминальной ХПН.

Установлено, что ДН в случае дебюта СД I типа в возрасте до 10 лет отмечается чаще, в 40 % случаев против 20–30 % среди пациентов, заболевших после 20 лет. Манифестация заболевания СД до 10 лет является важным фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда) у молодых взрослых.

Под ХБП понимают патологию почек любой этиологии с наличием одного или более лабораторных, структурных или функциональных признаков повреждения почек длительностью более 3 мес. или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 мес. даже в отсутствие других признаков почечной патологии. Однако в детском возрасте преимущественно встречаются

доклинические стадии ДН, в связи с чем основными критериями для верификации данного осложнения являются только лабораторные показатели.

Риски смерти от всех кардиоваскулярных причин в зависимости от прогрессирования ХБП, терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) приведены на рис. 1.

Пубертатный возраст, при котором отмечается активный рост с увеличением мышечной массы и половое развитие ребенка, представляет собой период высокого риска прогрессирования нарушения почек. Почки не могут гипертрофироваться для адаптации к большей площади тела, а хроническое их поражение затрудняет течение возрастных физиологических процессов в организме подростка.

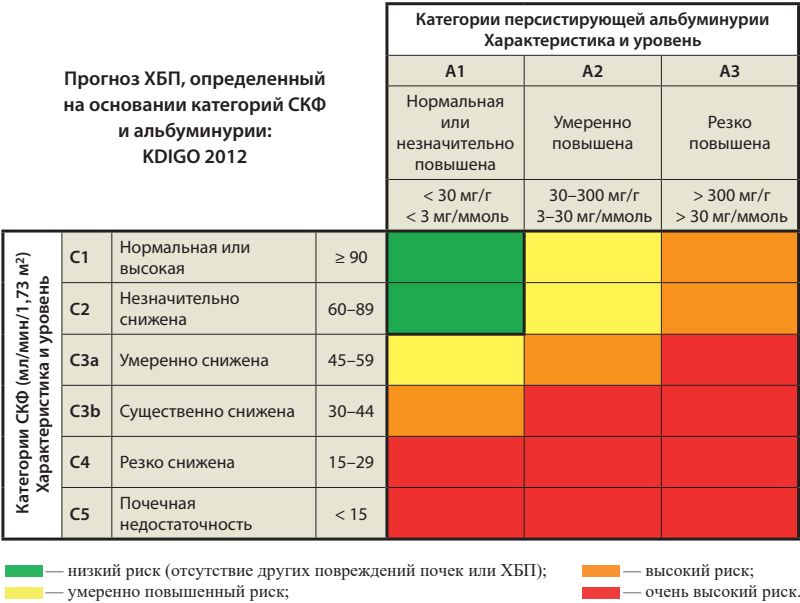


Рис. 1. Риски смерти от всех кардиоваскулярных причин в зависимости от прогрессирования ХБП (KDIGO 2023)

Таким образом, профилактика и ранняя диагностика возможных почечных нарушений, а также их лечение представляют особую проблему как для обеспечения протекания нормальных возрастных физиологических процессов роста и полового созревания, так и для снижения кардиоваскулярного риска и смертности от общих причин, особенно у детей с заболеванием СД I типа в возрасте до 10 лет и среди подростков с СД II типа.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ДН может регистрироваться у 40 % пациентов с СД. При СД I типа период развития осложнения составляет 15–20 лет, у пациентов с СД II типа альбуминурия часто устанавливается при первичной диагностике заболевания вследствие латентного/бессимптомного течения нарушений углеводного обмена. Кроме того, СД в детском возрасте нередко сложно классифицировать как I или II типов, что обусловлено ростом в педиатрической популяции доли пациентов с избытком массы тела и ожирением, а у 30 % детей с впервые выявленным СД II типа возможен кетоацидоз.

ПАТОГЕНЕЗ

ДН является многофакторным заболеванием, в основе которого лежит генетическая предрасположенность, влияют эпигенетика (модификации гистонов, метилирование ДНК) и внешние факторы (образ жизни, диета и прием лекарств).

Этиология

Генетические факторы. Установлена взаимосвязь аллеля D, главного комплекса гистосовместимости (HLA-II), с развитием хронической болезни почек при СД. Выделено более 24 вариантов в ряде генов, которые могут быть связаны с ДН: *ACACB, ACE, ADIPOQ, AGT, AGTR1, ALR2, APOE, APOC1, AKR1B1, ATP1B2, ATP2A3, CGNL1, CNDP1, CYGB, PRCD, EDN1, ENPP1, eNOS, EPO, FLT4, FTO, GLO1, HMGA2, HSPG2, кластер IGF2/INS/TH*, гены интерлейкинов (*IL1B, IL8, IL10*), *KCNQ1, KNG, LOC101927627, MTHFR, NOS3, SETD7, SIRT1, SLC2A1, SLC2A2, SLC12A3, SLC19A3, TCF7L2, TGFBI, VEGF, FRMD3, GREM1, ELMO1, CCR5* и *CNDP1, CARS, UNC13B* и *CPVL/CHN2, TIMP1, TTC39C, UNC13B, VEGFA, WTAPP1, WWC1, XYLT1*.

Эпигенетические модификации: ацетилирование и метилирование влияет на регуляцию процессов воспаления и фиброза при ДН. Эпигеномные ассоциации при ДН связаны с несколькими генами: *TRPM6, AQP9, SLC22A12, HP, HYAL2, AGTX*. Установлены потенциально наследуемые изменения в экспрессии генов без нарушения последовательности нуклеотидов ДНК.

Факторы инициации и прогрессии ДН (гипергликемия, уровни гликированного гемоглобина, АД, СКФ, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерин), индекс массы тела и ряд других показателей) представлены в табл. 1.

Факторы развития и прогрессирования ДН

Немодифицируемые	Модифицируемые
Ранний возраст начала СД. Длительность СД. Пубертат. Семейный анамнез диабетических осложнений и резистентность к инсулину. Семейный анамнез гипертонии и сердечно-сосудистых событий у родственников первой степени родства. Генетические факторы. Мужской пол. Недиабетические заболевания почек. Этническая принадлежность (латиноамериканцы, афроамериканцы, афро-карибские и южноазиатские жители)	Плохой гликемический контроль. Вариабельность гликемии (гипо-/гипергликемия). Ожирение. Дислипидемия. Артериальная гипертензия. Микроальбуминурия. Курение, алкоголь. Внутриутробное воздействие (диабет матери, ожирение). Низкий вес при рождении

Патофизиология

Морфологические изменения при ДН являются следствием взаимодействия метаболических, гемодинамических, сосудистых факторов роста и провоспалительных/профибротических механизмов. Точный патогенез ДН полностью не установлен и окончательно не определен вклад каждого пути в индукцию этого микрососудистого осложнения диабета, сопряженного с поражением различных отделов почек: клубочков, канальцев, интерстиции и сосудистой сети. Утолщение базальной мембраны клубочков, узелки Киммелстила–Уилсона, гломерулярный склероз и воспаление характеризуют нарушения вследствие СД и являются высоко специфичными и не наблюдаются ни при каком другом заболевании почек.

Метаболические факторы. Хроническая гипергликемия, образование конечных продуктов гликирования, активация метаболизма глюкозы через полиоловый, гексозаминовый или путь с участием протеинкиназы С обуславливают модификацию различных тканевых и структурных компонентов почек (белки, коллаген, липиды, внеклеточный матрикс, эндотелиальные клетки, нейроны, канальцевые и клубочковые эпителиальные клетки), образование активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса со снижением биодоступности NO, связывание Toll-подобными рецепторами комплемента C3 и регуляторных белков CD59, рост выработки трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), высвобождение ядерного фактора-каппа B1 (NF- κ B1) и индукцию экспрессии различных генов в клетках, воспаление.

Гемодинамические факторы. Точный механизм этих нарушений не установлен. Окислительный стресс и продукция АФК, вызванные хронической

гипергликемией, могут вызывать повышение уровня ангиотензина II (Анг-II) и, как следствие, рост связывания Анг-II с рецепторами. Анг-II является цитокином, который оказывает множество нефрологических эффектов посредством системных эффектов и локальной активации РААС (тромбоксана A₂, эндотелина 1) в почках, что стимулирует пролиферацию и гипертрофию почечных клеток, синтез других цитокинов и внеклеточного матрикса, приводит к увеличению сопротивления эфферентных артериол и повышает давление, а также увеличивает проницаемость клубочковых капилляров, стимулирует макрофагальную инфильтрацию и воспаление. Снижение сопротивления эфферентных артериол может быть следствием снижения биодоступности NO, увеличения простаноидов циклооксигеназы-2, активации калликреин-кининовой системы, предсердного натрийуретического пептида и ангиотензина.

Сосудистые факторы роста. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтины активируются на ранних стадиях патогенеза ДН, приводя к расширению сосудов, способствуя гиалинозу и внутриклубочковой гипертензии, пролиферации сосудов. Снижение резистентности и дилатация афферентной почечной артерии и/или гипоксическое повреждение с вызванным гиалинозом сосудов, снабжающих клубочки, вызывает внутриклубочковую гипертензию и гломерулярный склероз.

Провоспалительные/профибротические механизмы и факторы воспаления. Дисфункция, активация и повреждение эндотелиальных клеток стимулируют выработку молекул адгезии на поверхности эндотелия и способствуют трансэндотелиальной миграции макрофагов. Повреждение и активация клеток почек (подоциты, менингеальные и канальцевые) приводят к секреции хемокинов, что облегчает внутривисцеральную инфильтрацию макрофагами и лимфоцитами. Макрофаги активируются до провоспалительного (M1) фенотипа с помощью АФК, Анг-II и с участием минералокортикоидных рецепторов.

Активированные макрофаги, высвобождая профибротические цитокины, увеличивают пролиферацию клеток и объем матрикса, провоцируют фиброз. Фиброз на молекулярном уровне частично опосредован активацией TGFβ1, который имеет два синергических эффекта: активацию фактора роста соединительной ткани (CTGF) и снижение матриксных металлопротеиназ (ММП). Также NF-κB (ядерный фактор-κB) включает внутриклеточный сигнальный путь янус-киназы/преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (JAK-STAT). JAK-STAT представляет собой сигнальный путь, связанный с внутриклеточными цитокинами. Активация внутриклеточного сигнального пути и Toll-подобного рецептора запускает воспалительные реакции в почке с участием цитокинов, что в итоге вызывает почечное ремоделирование, усиливает механизмы пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Интерлейкин-1 (IL-1), IL-6 и IL-18, фактор некроза

опухоли (TNF- α), TGF- β 1 повышены в крови пациентов с ДН. Они участвуют в развитии и прогрессировании заболевания. Инфильтрирующие клетки, провоспалительные и фиброгенные цитокины, которые синтезируются и секретируются этими клетками в локальном микроокружении, могут напрямую повреждать почечную архитектуру и затем запускать процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Степень накопления воспалительных клеток в почках тесно связана с ДН.

Взаимосвязь патогенетических механизмов. Патофизиологические механизмы оксидативного стресса, активации РААС и воспаления взаимосвязаны. Каждый путь вызывает повреждение через несколько медиаторов или взаимодействует с другими путями, создавая порочный круг. РААС, синтез Анг-II, образование конечных продуктов гликирования; активация ростовых факторов TGF- β 1 и VEGF, CTGF, протеинкиназы C, митоген-активируемая протеинкиназа, АФК; факторы транскрипции как NF- κ B и сигнальный путь JAK-STAT, регулирующий воспалительные цитокины, хемокины и белки клеточной адгезии, способствуют повреждению почек при СД и прогрессии диабетической болезни почек. Этот порочный круг не позволяет точно определить патогенез ДН для выбора единственного пути, способного полностью прототвратить развитие и прогрессию ДН.

Ключевые патогенетические механизмы ДН представлены на рис. 2.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Основные гистологические изменения в нефроне при ДН характеризуются:

- мезенгиальной экспансией, непосредственно индуцируемой гипергликемией, возможно, за счет увеличения продукции матрикса и гликозилирования матриксных белков;
- утолщением базальной мембраны клубочка;
- гломерулярным склерозом вследствие артериальной гипертензии (из-за расширения сосудов почек и/или ишемического повреждения в результате гиалиноза сосудов, снабжающих клубочки, и их сужения).

Предложена гистологическая классификация (Общество патологии почек, 2010) в зависимости от поражения клубочка, применимая при СД I и II типов (рис. 3):

1. Класс I — утолщение базальной мембраны клубочка. Имеется изолированное утолщение базальной мембраны клубочка, при световой микроскопии выявляются лишь легкие, неспецифические изменения.

2. Класс II — мезангиальная экспансия, легкая (IIa) или тяжелая (IIb) в клубочках, но без поражений Киммелстил–Уилсона (нодулярный склероз) и не более 50 % измененных клубочков с гломерулосклерозом.

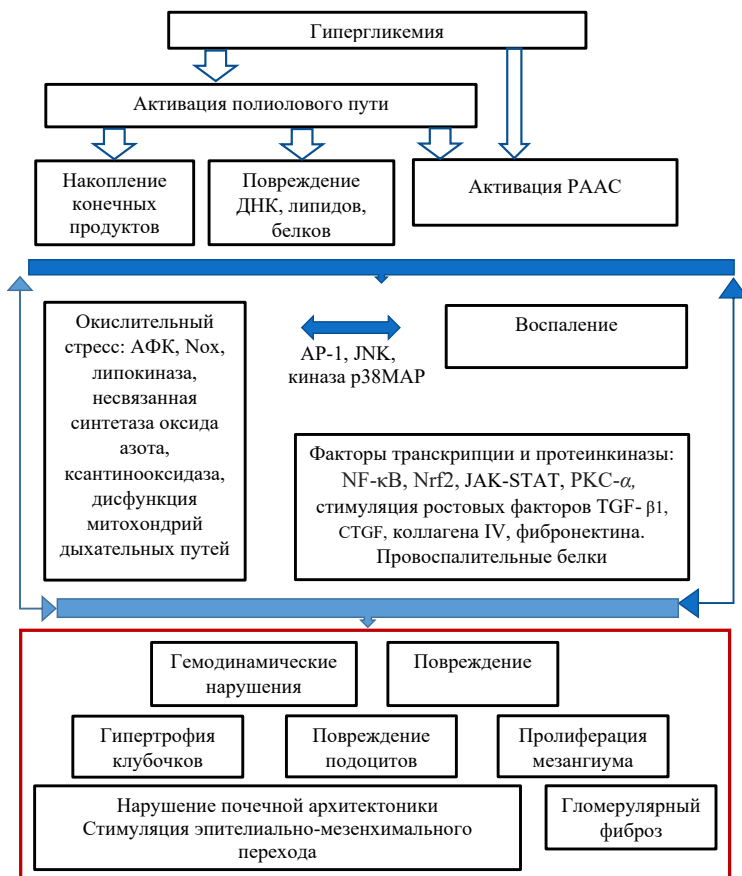


Рис. 2. Ключевые патогенетические механизмы развития ДН:

АКФ — активные формы кислорода; Nox — НАДФ-оксидаза; AP-1 — белок активатор фактора транскрипции 1; JNK — N-концевая киназа c-Jun (JNK); NF-κB — ядерный фактор транскрипции; Nrf2 — фактор транскрипции, связанный с эритроидным ядерным фактором 2; JAK-STAT — путь янус-киназы/преобразователей сигналов и активаторов транскрипции; TGF-β1 — трансформирующий ростовой фактор; CTGF — фактор роста соединительной ткани; PKCα — протеинкиназа C

3. Класс III — нодулярный склероз (поражения Киммелстил–Уилсона), по крайней мере одно поражение Киммелстил–Уилсона и ни одно из изменений, описанных в классе IV, при биопсии — не более 50 % проявлений диффузного гломерулосклероза.

4. Класс IV — распространенный диабетический нефросклероз. Более 50 % проявлений диффузного гломерулосклероза при биопсии с клиническими или патологоанатомическими данными, указывающими на то, что гломерулосклероз обусловлен ДН.

Считается, что классификация соответствует клиническим стадиям ДН, но окончательных данных, подтверждающих это соответствие, нет.

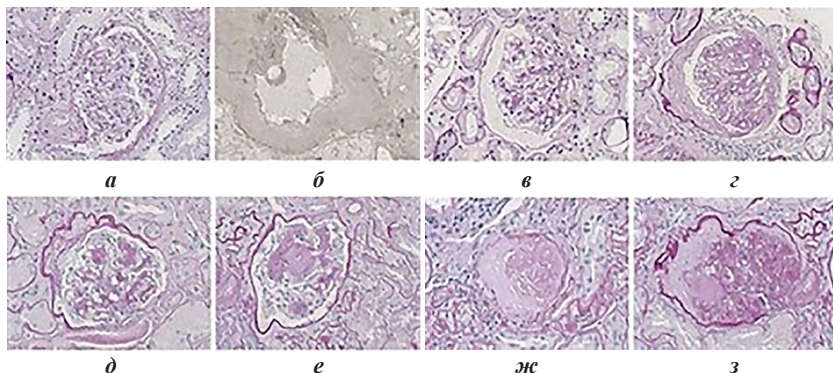


Рис. 3. Морфологические поражения при ДН:

а — легкие ишемические изменения с расщеплением капсулы Боумена в клубочке; четких мезенгиальных изменений нет; *б* — электронная микроскопия (ЭМ) клубочка: средняя ширина ГБМ — 671 нм (среднее значение получено по 55 случайным измерениям); ЭМ представляет доказательства для классификации биопсии только с легкими микроскопическими изменениями — класс I; *в*, *г* — класс II с легким (*в*) и умеренным (*г*) мезенгиальным расширением; на снимке *в* мезенгиальное расширение не превышает площадь просвета капилляра (Пк), снимок *г* — Пкб; *д* — нет убедительных данных за наличие узелком Киммелстил–Уилсона; необходимо наличие хотя бы одного убедительного узелка Киммелстил–Уилсона (как на снимке *е*); *е* — наличие узелков Киммелстил–Уилсона — Класс II; *ж*, *з* — признаки ДН IV класса — гиалиноз сосудистого полюса клубочка и остаток узелка Киммелстил–Уилсона на противоположном полюсе; при ДН должны присутствовать гистопатологические или клинические признаки, чтобы отнести биопсию с диффузным гломерулосклерозом > 50 % к классу IV (<https://journals.lww.com/JASN/pages/articleviewer.aspx>)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Узелковый гломерулосклероз является завершающей стадией ДН как результат прогрессирования морфологических изменений на фоне хронической гипергликемии. Но ранние изменения почечных структур обнаруживаются уже в первые месяцы заболевания. Особенностью ДН у детей с СД I типа является

возможность нарушения функции почек в дебюте болезни в виде транзиторных осложнений вследствие острого повреждения почек (ОПП) и повреждения почечных канальцев.

В 1983 г. С. Е. Mogensen предложил классифицировать ДН на 5 стадий на основании длительности СД и структурных изменений почечной ткани, которым соответствуют определенные лабораторные маркеры почечной дисфункции (табл. 2).

Таблица 2

Структурные и функциональные маркеры поражения ткани почек в ходе прогрессирования диабетической нефропатии

Стадия	Маркеры поражения почек		Длительность СД, лет
	Структурные	Лабораторные, инструментальные	
С1 Гиперфункция почек	Гиперфилтрация клубочков и канальцев. Ультроструктурных отклонений нет.	Гиперфилтрация, гиперперфузия почек. Увеличение почечного кровотока. Увеличение размера почек на 20 %. СКФ — норма или повышена. СД I типа — АД нормальное. СД II типа — АД нормальное/АГ. Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут или < 20 мкг/мин). АКС < 2 мг/ммоль	0–2
С2 Стадия начальных структурных изменений	Утолщение ГБМ, начальное увеличение мезангиума	СКФ — нормальные величины или незначительное снижение. СД I типа — АД нормальное. СД II типа — АД нормальное/АГ. Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут или < 20 мкг/мин). АКС < 3 мг/ммоль	Первые 5 лет
С3 Начинающаяся нефропатия	Более выраженные изменения, чем в стадии 2.	Микроальбуминурия. Появление альбуминурии: 20–200 мкг/мин или 30–300 мг/сут и 42–300 мг/сут — для женщин.	6–15

Стадия	Маркеры поражения почек		Длительность СД, лет
	Структурные	Лабораторные, инструментальные	
	Умеренное утолщение канальцев и ГБМ и переменный очаговый мезангиальный склероз.	АКС — 2–20 мг/ммоль, 2,5–25 мг/ммоль или в разовой порции мочи от 30 до 300 мг/г — у мужчин и 3,5–25 мг/ммоль или от 42 до 300 мг/г — у женщин (из-за снижения экскреции креатинина)*. СКФ — нормальное/нестойкое повышение. СД I типа — повышение АД. СД II типа — АГ	
C4 Выраженная нефропатия	Выраженное утолщение ГБМ и переменный очаговый мезангиальный склероз. Диффузный гломерулосклероз	Макроальбуминурия (> 300 мг/сут или > 200 мкг/мин). АКС > 20 мг/ммоль. СКФ — снижена, < 60 мл/мин/1,73 м ² . СД I типа — АГ. СД II типа — АГ	15–25
C5 Уремия	Диффузный гломерулосклероз. ХПН. Узелковый гломерулосклероз	Азотемия. ХПН (СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ²), протеинурия. АКС > 20 мг/ммоль. СД I типа — повышение АД. СД II типа — АГ. Симптомы интоксикации	25–30

Примечание: ГБМ — гломерулярная (базальная) мембрана клубочков; АКС — альбумин/креатининовое соотношение.

* Разовая порция мочи на микроальбуминурию предпочтительнее из-за суточных колебаний экскреции альбумина и постуральных эффектов. Сбор суточной мочи на микроальбуминурию затруднителен и малоинформативен.

Национальным фондом почек (NKF) и международным комитетом по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDOQI) предложена классификация ХБП на основании категории СКФ (СКФ C1–C5) и категории альбуминурии (альбуминурия A1–A3) (табл. 3, 4).

Данная классификация применима только к пациентам с ХБП. ДН нельзя классифицировать как ХБП C2A1 при отсутствии у пациента других признаков повреждения почек.

Таблица 3

Классификация ХБП

Стадия	СКФ	Определение
C1	≥ 90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Нормальная или повышенная
C2	60–89 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Незначительно сниженная
C3	30–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Умеренно сниженная
C3a*	45–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Умеренно сниженная
C3b*	30–44 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Значительно сниженная
C4	15–29 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	Резко сниженная
C5	Менее 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	ТХПН

* В педиатрической нефрологии рекомендовано использовать стратификацию 5 стадий ХБП по NKF-K/DOQI (2002) без описательной характеристики и без выделения в 3 стадии 3а, 3б подстадий.

Таблица 4

Стратификация стадий ХБП по уровню альбуминурии KDIGO (A. S. Levey и соавт., 2012)

Стадия			Критерии
A1	Оптимальная или повышенная	Нормоальбуминурия	ЭАМ < 30 мг/сут ЭБМ < 150 мг/сут АКО < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль) БКО < 150 мг/г (< 15 мг/ммоль)
A2	Высокая	Микроальбуминурия	ЭАМ — 30–300 мг/сут ЭБМ — 150–500 мг/сут АКО — 30–300 мг/г (3–30 мг/ммоль) БКО — 150–500 мг/г (15–50 мг/ммоль)
A3	Очень высокая	Макроальбуминурия, клиническая протеинурия, явная протеинурия	ЭАМ > 300 мг/сут АКО > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль) ЭБМ > 500 мг/сут БКО > 500 мг/г (> 50 мг/ммоль)*
A4	Нефротическая	Протеинурия	ЭАМ > 2200 мг/сут ЭБМ > 3500 мг/сут АКО > 2200 мг/г (> 220 мг/ммоль) БКО > 3500 мг/г (> 350 мг/ммоль)**

Примечание: ЭАМ — экскреция альбумина с мочой; ЭБМ — экскреция белка с мочой; АКО — отношение альбумин/креатинин мочи; БКО — отношение белок/креатинин мочи.

* Соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г.

** Соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г.

ХБП — это поражение, сочетающее признаки структурных или функциональных аномалий почек (патологический анализ мочи, визуализирующие исследования или гистология) с устойчиво повышенной экскрецией альбумина с мочой (≥ 30 мг/г [3 мг/ммоль] креатинина) или устойчиво сниженной рСКФ < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ или обоими этими феноменами, наблюдаемыми в течение не менее 3 мес.

Функцию почек в педиатрии оценивают по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в соответствии с уравнением Шварца (два варианта):

$$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = k \cdot \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)},$$
 где $k = 0,413$.

Или вариант 2:

$$\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = k \cdot \text{рост (см)} \cdot 88,4 / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}.$$

Величина k различна в разном возрасте:

- $k = 0,4$ — для недоношенных детей;
- $k = 0,45$ — для доношенных детей;
- $k = 0,55$ — для детей 2–12 лет и девочек-подростков;
- $k = 0,7$ — для мальчиков-подростков.

Нормальные показатели СКФ в подростковой популяции приведены в табл. 5.

Таблица 5

**Нормальные показатели СКФ у детей и подростков
в соответствии с рекомендациями KDOQI**

Возраст	Пол	Нормальная СКФ, мл/мин/1,73 м ² , среднее значение ± SD
1-я нед.	Мальчики и девочки	41 ± 15
2–8 нед.	Мальчики и девочки	66 ± 25
> 8 нед.	Мальчики и девочки	96 ± 22
2–12 лет	Мальчики и девочки	133 ± 27
13–21 год	Юноши	140 ± 30
13–21 год	Девушки	126 ± 22

Как видно, референтный диапазон СКФ у молодых людей составляет 120–130 мл/мин на 1,73 м². Однако его величины значительно ниже в раннем младенчестве, даже с поправкой на площадь поверхности тела. Впоследствии СКФ увеличивается в зависимости от размера тела в течение двух лет. Диапазоны pСКФ, которые используются для определения 5 стадий ХБП, применимы к детям только в возрасте двух лет и старше.

Гиперфильтрация, определяемая как увеличение СКФ более чем на 2 стандартных отклонения (SD) по сравнению со средним значением СКФ, связана с ранним увеличением почечного кровотока и высоким внутриклубочковым давлением. Гиперфильтрация наблюдается у 40 % пациентов с СД и чаще у девочек.

Установлена зависимость между выраженностью альбуминурии и рСКФ (табл. 6). В связи с этим рСКФ у детей и подростков с СД следует определять при постановке диагноза, а затем ежегодно для оценки стадии ДН.

Таблица 6

Снижение СКФ в зависимости от типа СД

Уровень альбуминурии	Скорость снижения СКФ, мл/мин/год	
	СД I типа	СД II типа
Нормоальбуминурия	1,2–3,6	0,96
Микроальбуминурия	1,2–3,6	2,4
Протеинурия	9,6–12	5,4–7,2

Таким образом, с учетом стадийности поражения почек при ДН, коррелирующих с расчетной СКФ и микроальбуминурией, рекомендуется:

- ежегодный расчет СКФ для оценки стадии ДН применять только у детей старше двух лет;
- уровень альбумина в моче, альбумин/креатининовое соотношение (АКС) оценивать не реже одного раза в год и рСКФ у пациентов с СД I типа при длительности заболевания ≥ 5 лет;
- уровень альбумина в моче, АКС оценивать не реже одного раза в год и рСКФ у всех пациентов с СД II типа;
- пациентов с СД и уровнем соотношения альбумина к креатинину в моче ≥ 300 мг/г и/или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² контролировать 2 раза в год для выбора терапии;
- обязательно оценивать рСКФ у пациентов с СД при наличии стойкой альбуминурии (протеинурии) для определения степени нарушения почечной функции;
- консультация врача-нефролога у пациентов с СД при наличии стойкой альбуминурии (протеинурии) для диагностики и лечения ХБП.

Примеры формулировки диагноза с учетом классификации KDIGO и стратификации стадий ХБП по уровню альбуминурии:

1. Сахарный диабет I типа. Диабетическая нефропатия, С1, А1.
2. Сахарный диабет I типа. Диабетическая нефропатия, ХБП 3, С3, А2.
3. Сахарный диабет I типа. Диабетическая нефропатия, ХБП 4, А3.
4. Сахарный диабет II типа. Диабетическая нефропатия, С2, А2.
5. Сахарный диабет I типа. Диабетическая нефропатия. Диабетическая нефропатия, ХБП 5. Лечение заместительной почечной терапией.
6. Сахарный диабет I типа. Диабетическая нефропатия, С2 А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

СЫВОРОТОЧНЫЕ И МОЧЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Маркерами повреждения почек являются креатинин, альбуминурия, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, альфа-1-микроглобулин в плазме и моче.

Определения альбуминурии и ее отклонений основаны на Консенсусе по клинической практике Международного общества детского и подросткового диабета. Золотым стандартом выявления и прогрессирования диабетического поражения почек при СД у детей является скрининг на микроальбуминурию. Персистирующая микроальбуминурия предсказывает прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности и связана с повышенным риском возникновения макрососудистых осложнений. Частота микроальбуминурии у детей с СД I типа колеблется от 3 до 30 %. Встречаемость микроальбуминурии среди детей с СД II типа выше в 2–3 раза по сравнению с пациентами с СД I типа.

Скрининг на микроальбуминурию следует проводить ежегодно путем ночного или 24-часового сбора мочи (уровень экскреции альбумина) или определения отношения альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи.

Нормоальбуминурия определяется как уровень альбумина в моче ≤ 30 мг/л во всех образцах первой утренней мочи.

Микроальбуминурия характеризуется наличием альбумина 30–300 мг/л или 20–200 мкг/мин в 24-часовой моче. При установлении содержания микроальбуминурии в пределах значений 30–300 мг/л диагноз устанавливается при подтверждении результата в двух из трех проб первой утренней мочи. При установлении величины другого параметра, а именно АКО, в пределах значений 2,5–25,0 мг/ммоль у юношей или 3,5–25,0 мг/ммоль у девушек, подтверждение диагноза микроальбуминурии выставляется при положительном результате в двух из трех образцов первой утренней мочи.

Макроальбуминурия определяется как наличие > 300 мг/л альбуминов как минимум в двух образцах первой утренней мочи.

Выполнению тестов на микро-/альбуминурию/протеинурию должен предшествовать рутинный анализ мочи, поскольку инфекции мочевыводящих путей, гематурия, наряду с острыми фебрильными состояниями, тяжелой физической нагрузкой, кратковременной выраженной гипергликемией, могут влиять на результат исследования.

Согласно рекомендациям Международного общества детского и подросткового диабета, рекомендуется проводить при СД I типа:

- ежегодный скрининг микроальбуминурии или белка в моче при длительности заболевания 5 лет и/или начиная с возраста 11 лет;
- мониторинг соотношения микроальбумина к креатинину в моче (АКО) начиная с возраста 11 лет, а при наличии стажа заболевания более 5 лет этот показатель следует проверять ежегодно.

При СД II типа ежегодный скрининг микроальбуминурии или белка в моче необходимо выполнять с момента постановки диагноза.

При СД II типа отношение альбумин/креатинин необходимо проверять при постановке диагноза и далее ежегодно.

Положительным считается результат, если в двух или более из трех образцов утренней порции мочи, собранных в течение 3–6 мес., выявлено аномальное соотношение альбумина и креатинина в моче.

Ограничения в значении альбуминурии как маркера для прогнозирования и выявления ДН:

- не у всех детей с СД с микро- или макроальбуминурией наблюдается снижение функции почек;

- факторы, влияющие на уровень альбуминурии, АКО и рСКФ: лихорадка, инфекция, диета, состояние гидратации, гемодинамика, стресс, физическая активность, менструации и гипергликемия могут давать ложноположительные результаты; ложноположительные результаты тестирования должны перепроверяться;

- до 40 % случаев микроальбуминурии имеют транзиторный характер и могут нормализоваться при строгом контроле гликемии и АД.

Микроальбуминурия может проявиться у детей с СД I типа в дебюте заболевания. Эти пациенты подвержены риску почечных осложнений, вторичных по отношению к ДН в долгосрочной перспективе.

Инициация и прогрессирование снижения почечной функции также могут происходить независимо от развития альбуминурии и предполагают наличие двух фенотипов: неальбуминурического/протеинурического заболевания почек (NP-DN) и прогрессирующего снижения функции почек (I. H. De Boer и M. W. Steffes, 2002). Альбуминурия и снижение рСКФ могут возникать и продолжаться вместе и по отдельности как дополнительные или «двойные» проявления ДН. Распространенность неальбуминурического фенотипа ДН при СД II типа составляет от 45 до 70 %, при СД I типа колеблется от 50 до 60 %.

Микроальбуминурия может рассматриваться в качестве маркера, а не предиктора ДН. В связи с этим предложены исследования других маркеров, которые предшествуют альбуминурии и являются более надежными для прогнозирования поражения почек, особенно на ранних стадиях (табл. 7). Однако большинство из приведенных в таблице маркеров нуждается в валидации в клинической практике.

Таким образом, исследование мочевых маркеров при ДН имеет решающее значение, поскольку позволяет выявить повреждение нефрона. Скрининговые исследования проводятся в зависимости от типа СД, возраста пациента и манифестации заболевания, наличия пубертата. Положительным считается результат при стойкости выявляемых нарушений, то есть два или более из трех образцов, полученных с интервалом в 3 мес.

Использование традиционных и новых маркеров позволяет выявить преимущественную зону повреждения нефрона (структурные биомаркеры), а также потерю/уменьшение функции нефрона (функциональные биомаркеры) и основные патофизиологические пути (патофизиологические биомаркеры). Предлагаемые функциональные и/или структурные канальцевые биомаркеры могут быть полезны для своевременного выявления диабетического поражения почек, однако большинство из них не валидированы в клинической практике, за исключением АКС, микроальбуминурии.

Таблица 7

Маркеры диабетической нефропатии у детей

Маркеры	Уровень повреждения	Показатель	Время появления	Диагностическая значимость
Традиционные	Гломерулярный	АКО pCKФ	Отсутствие специфичности	Предсказать поздние стадии ДН. Суточные колебания соотношения альбумин/креатинин в моче. На значения pCKФ могут влиять гемодинамика пациента, диета и состояние гидратации
		NF-α, трансферрин, коллаген IV типа, L-PGDS, IgG, церулоплазминамин, GAGs, фибронектин, подокаликсин, VEGF	Предшествуют появлению микроальбуминурии	Ранние предикторы ДН
	Канальцевый	α-1-микроглобулин CysC; KIM-1; NGAL; нефрин; NAG; L-FABP; VDBP; CypA; s-Klotho	Предшествуют микроальбуминурии	Ранние предикторы ДН. Чувствительность выше, чем у гломерулярных биомаркеров. Предиктор прогрессирования ДН

Маркеры	Уровень повреждения	Показатель	Время появления	Диагностическая значимость
Новые маркеры	Биомаркеры воспаления	Цитокины: TNF- α , рецепторы TNF- α , TNFR1, TNFR2, IL-1 β , IL-18, интерферон гамма-IP-10, MCP-1, HSP 2, TGF-1, Hcy Gas6 адипонектин, G-CSF, эотаксины, RANTES или CCL-5, опосредованно	Предшествуют значительному росту альбуминурии. Положительно коррелирует со скоростью экскреции альбумина и толщиной интима-медиа; могут вызвать прямое повреждение почек	Предиктор прогрессирования ДН
	Биомаркеры оксидативного стресса	Urinary 8-OHdG Pentosidine		Прогноз развития ДН

Примечание: L-PGDS — простагландин-D-синтаза липокалинового типа; IgG — иммуноглобулин G; GAGs — гликозаминогликаны; CysC — цистатин C; KIM-1 — молекула повреждения почек-1; 8-OHdG — 8-оксо-7,8-дигидро-2-дезоксигуанозин; RANTES — хемокин, экспрессируемый и синтезируемый нормальными Т-клетками при активации; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; MCP-1 — хемоаттрактный белок моноцитов-1; IP-10 — индуцированный белок-10; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; TNFR1 и TNFR2 — рецептор фактора некроза опухоли 1 и 2; IL — интерлейкин; СурА — циклофилин А; VDBP — белок, связывающий витамин D; L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа; NAG — N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза; NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; CCL-5 — хемокиновый лиганд 5T, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактный белок; HSP 72 — белок теплового шока 72; TGF-1 — трансформирующий фактор роста 1; Col IV — коллаген IV; Gas6 — специфичный для остановки роста витамина-К-зависимого белка ген 6; Hcy — гомоцистеин.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В детском возрасте в связи с небольшими размерами ребенка и малой толщиной подкожной жировой клетчатки разрешающая возможность ультразвукового исследования (УЗИ) выше, чем у взрослых пациентов. Использование эффекта Допплера позволяет изучить ренальный кровоток

и более объективно оценить тяжесть поражения почек. Ультразвуковые методы (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография) дают возможность не только визуализировать сосуды почек до кортикального слоя паренхимы, но и провести количественную оценку ренального кровотока, почечной гемодинамики.

Характерной для ДН у детей является нарушение показателей периферического сопротивления на уровне междолевой и дуговой артерий.

Для полной оценки почечного кровотока необходима его оценка на уровне ствола почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артерии. Индекс резистентности почек (RRI) имеет наибольшее значение, в то время как абсолютные показатели не имеют существенного значения. Диагноз ДН основывается на увеличении RRI. Допплерометрический контроль состояния почечной гемодинамики можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии.

Информативность сонографии для оценки ДН возрастает при контрастном усилении (рис. 4).

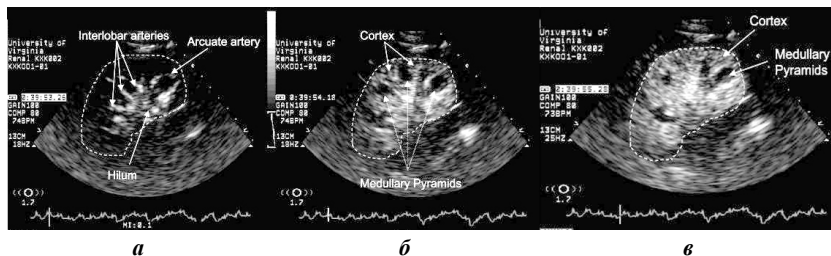


Рис. 4. Ультразвуковое изображение почек с контрастным усилением после заполнения ткани контрастным веществом:

а — почечные ворота, междолевые и дугообразные артерии очень быстро заполняются контрастным веществом; *б* — затем через секунду или две заполняется корковое вещество почки; *в* — из-за низкой скорости и притока крови к мозговому веществу полное затемнение мозговых пирамид может занять несколько секунд (*б* и *в*); пунктирная линия — для выделения границ почки

Для эхоконтрастирования почек используются микропузырьковые взвеси, получаемые при внутривенном введении в кровь пациента 2–4 мл специальных газообразующих препаратов (Соновью). Размеры микропузырьков не превышают размеры эритроцита и безопасны, безвредны для пациента. Эти смеси не вызывают аллергических реакций в организме, не обладают нефротоксичностью, свойственной рентгеноконтрастным препаратам. Микропузырьки взаимодействуют с ультразвуковым сигналом и начинают резонировать и лопаются, обеспечивая контрастирование различных по морфологическому строению сосудов и органов.

Таким образом, ультразвуковая сонография является эффективным методом скрининга, выявления и мониторинга гемодинамических и морфологических изменений у пациентов с ДН.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Важным и поддающимся контролю фактором риска развития ДН является АГ. Повышенное АД наряду с плохим метаболическим контролем и неудовлетворительным уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), альбуминурией, гиперхолестеринемией, дислипидемией провоцирует развитие и прогрессирование микрососудистых осложнений, в частности нефропатии и ретинопатии. АГ также является важным и частым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД I типа.

Повышение ночного САД предшествует возникновению микроальбуминурии у детей с СД I типа. 70–80 % пациентов с альбуминурией имеют вариабельность АД.

Феномен non-dipper является одной из самых ранних аномалий в профиле АД у детей с СД I типа. Недостаточное ночное снижение АД служит предиктором сосудистых осложнений, почечных морфологических изменений у пациентов с СД I типа. Вариабельность АД предсказывает альбуминурию у детей с СД.

Измерение АД представляет собой золотой стандарт для оценки регуляции АД и должно использоваться у всех пациентов и детей с СД.

ОБРАТИМОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

У детей с СД существует возможность регрессии и ремиссии ДН. Под *регрессией* предполагается улучшение показателей функции почек, а под *ремиссией* — полная ее нормализация.

Альбуминурия может уменьшиться при строгом гликемическом контроле и использовании блокаторов РААС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)).

Для использования в педиатрии нет конкретных рекомендаций по лекарственному препарату ингибитора АПФ, применяются беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл или лизиноприл.

Детям с СД и постоянной микроальбуминурией для снижения уровня и прогрессирования альбуминурии рекомендуются препараты группы ингибиторов АПФ: каптоприл внутрь в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут, или

эналаприл — 0,1–0,6 мг/кг/сут, или лизиноприл — 0,08–0,6 мг/сут; группы БРА: лозартан — 75 мг/кг/сут, ирбесартан — 75–150 мг/кг/сут, кандесартан — 4 мг/кг/сут. Нормализацию АД следует добиваться максимально переносимыми дозами лекарственного препарата путем титрования для достижения антипротеинурического эффекта.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наличие протеинурии в мочевом осадке требует проведения дифференциальной диагностики между ДН и другими поражениями почек (табл. 8).

Исключение других причин заболевания почек особенно важно у пациентов, не имеющих классического течения ДН или при резком снижении СКФ, выявлении протеинурии при коротком анамнезе заболевания (до 5 лет), при наличии мочевого осадка (акантоциты, клеточные цилиндры и т. д.) и при наличии признаков или симптомов других системных заболеваний.

Дифференциальная диагностика требует учитывать прогрессию ДН у детей с плохой компенсацией диабета и возможность острой почечной недостаточности при диабетическом кетоацидозе (ДКА). ДКА встречается у 34–43 % детей с СД. ДКА и осмотический диурез, рвота часто предрасполагают к острой почечной недостаточности из-за снижения объема жидкости и почечной гипоперфузии, что способствует преренальной картине. Общий анализ мочи, УЗИ почек, определение аутоантител и иммуноглобулинов, биопсия почки могут помочь уточнить диагноз.

Таблица 8

Дифференциальная диагностика ДН и других поражений почек

ДН	Другие поражения почек
Не развивается у детей с СД I типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8–10 лет от начала заболевания	Протеинурия появляется менее, чем через 5 лет от начала СД I типа
Постепенное нарастание протеинурии с постепенным снижением СКФ	Быстрое нарастание протеинурии, быстрое снижение СКФ, внезапное развитие нефротического синдрома
Отсутствие гематурии и лейкоцитурии	Микро-, макрогематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Нефромегалия даже на выраженной стадии	Сморщенные почки на выраженной стадии
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметрия поражения почек (кроме гломерулонефрита)
Ретинопатия, невропатия	Отсутствие микрососудистых осложнений

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

С момента возникновения ДН у пациентов с СД отмечается линейное снижение СКФ на 2–20 мл/мин/год. При отсутствии терапии ДН перерастает в терминальную стадию ХБП в среднем через 6–7 лет. Скорость снижения почечной функции при ДН различается у пациентов и зависит от дополнительных факторов: наличие альбуминурии, которая служит предиктором микрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия, периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия), и ретинопатии, являющейся маркером более быстрого прогрессирования ДН.

Основными направлениями профилактики и лечения пациентов с ДН являются:

- строгий контроль гликемии;
- модификация образа жизни (диета, физическая активность и отказ от курения);
- нормализация уровней АД и липидов крови;
- противовоспалительная, антиоксидантная и нефропротективная терапия.

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ И САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Адекватный контроль уровня глюкозы является стандартом для предотвращения развития и прогрессирования ДН при любом типе СД. Существует сильная зависимость между гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) и возникновением ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) вне связи с присутствием альбуминурии и другими факторами риска.

Для детей с СД следует рассматривать целевой показатель HbA_{1c} меньше 7,0 %. Менее строгие целевые уровни HbA_{1c} (например, 7,5 %) могут быть установлены, если существует повышенный риск гипогликемии.

Рекомендуется контроль HbA_{1c} не менее четырех раз в год. Однако у пациентов с ХБП С4–С5, особенно у получающих диализ, достоверность и точность измерения уровня HbA_{1c} снижена. Для оптимального контроля гликемии у них проводится постоянный (суточный) мониторинг гликемии (НМГ) или самоконтроль уровня гликемии. В таких случаях установление вариабельности уровня глюкозы крови и время нахождения в целевом диапазоне при НМГ могут рассматриваться в качестве альтернативы показателям HbA_{1c}.

Вариабельность уровня глюкозы в крови также связана с микрососудистыми осложнениями. Установлена важность длительности пребывания в целевом диапазоне гликемии при НМГ более 70 % времени (Time in range — TIR, 3,9–10,0 ммоль/л) для снижения альбуминурии.

Для терапии СД I типа у детей применяют лекарственные препараты — аналоги инсулина и генно-инженерные человеческие инсулины с различным

периодом начала и продолжительности действия. Используют основные лекарственные формы: ультракороткого действия (например, лизпро, аспарт, глулизин), короткого действия (например, человеческий растворимый), среднего или промежуточного действия (например, детемир) и препараты длительного действия (например, гларгин) и сверхдлительного действия (деглютек). Среди пациентов, перенесших трансплантацию почек, строгий контроль гликемии ассоциирован с лучшей выживаемостью аллотрансплантанта. При ХБП может потребоваться коррекция дозы инсулина, ее снижение при падении СКФ.

В настоящее время в терапии СД II типа у детей в Республике Беларусь разрешены лекарственные препараты: инсулин, метформин.

Метформин не метаболизируется в печени и выводится в неизмененном виде почками, поэтому концентрация в плазме у пациентов с ХПН будет увеличиваться, что определяет противопоказание к применению в этой группе. Метформин противопоказан при СКФ < 30 мл/мин, и он не рекомендуется в качестве новой терапии при СКФ от 30 до 44 мл/мин. При СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² рекомендуется уменьшение дозы лекарственного препарата вдвое в случае продолжения терапии. Перед проведением исследований с введением рентгеноконтрастных препаратов и через 48 ч после них необходим контроль СКФ. Прием препарата возобновляется при условии, что функция почек была проверена и признана стабильной.

Хотя эффективность и переносимость метформина у детей 6–10 лет не отличались от эффективности и переносимости у детей старшего возраста, при назначении препарата ребенку в этом возрасте рекомендуется соблюдать осторожность.

СКФ следует оценивать перед началом любого лечения лекарственным средством, содержащим метформин, а затем не реже одного раза в год. У пациентов с риском прогрессирования почечной недостаточности функцию почек следует оценивать чаще, например, каждые 3–6 мес.

При лечении метформином рекомендуется проводить профилактику дефицита витамина B12.

Потенциальные терапевтические стратегии при СД II типа у детей. Лечение на основе инкретинов — агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) — можно использовать с 10-летнего возраста. Лираглутид разрешен в терапии СД II типа у детей. Безопасность и эффективность препарата лираглутида у детей младше 10 лет по данным FDA не установлена.

Лираглутид активирует рецептор ГПП-1 на мембране клетки, связанный с аденилатциклазой посредством стимулирующего G-белка (Gs) в β -клетках поджелудочной железы. Увеличение внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ) приводит к высвобождению инсулина в присутствии повышенных концентраций глюкозы.

Детям в возрасте от 10 лет и старше коррекции дозы не требуется и препарат дозируется как у взрослых пациентов. Риск развития гипогликемии при монотерапии низкий. Коррекция дозы не требуется для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Лираглутид противопоказан для применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), с терминальной стадией почечной недостаточности.

Другой агонист ГПП-1, инъекционная суспензия эксенатида (Bydureon, Bydureon BCise), получил одобрение FDA для лечения СД II типа у детей в возрасте 10 лет и старше в июле 2021 г.

БЛОКАДА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

АД следует измерять при каждом плановом посещении. Целевой уровень АД: ниже 90-го перцентиля по возрасту, полу и росту; для подростков 13 лет и старше — ниже 130/80 мм рт. ст.

Наличие высокого нормального АД (САД или ДАД на уровне 90-го перцентиля для возраста, пола и роста) или гипертонии (САД или ДАД на уровне 95-го перцентиля для возраста, пола и роста) должно быть подтверждено при его контроле в течение трех отдельных дней.

Первоначальное лечение высокого нормального АД (САД или ДАД постоянно на уровне 90-го перцентиля для возраста, пола и роста) включает модификацию диеты и увеличение физических упражнений для контроля массы тела. При недостижении целевого АД в течение 3–6 мес. после изменения образа жизни необходимо рассмотреть возможность фармакологического лечения.

ADA и KDOQI для контроля АД рекомендуют использовать ингибиторы РААС, у *детей и подростков — ингибиторы АПФ*.

Рекомендуется мониторировать изменения АД, сыровоточного креатинина и сыровоточного калия в течение 2–4 нед. после начала терапии или увеличения дозы ингибиторов АПФ. Возможно продолжение терапии ингибиторами АПФ, если уровень креатинина в сыровотке крови не повысился более чем на 30 % в течение 4 нед. после начала терапии или коррекции дозы лекарственного препарата. Нормализацию АД следует добиваться максимально переносимыми дозами путем их титрования для достижения антипротеинурического эффекта. Вместе с тем, следует избегать чрезмерно жесткого контроля АД, т. к. динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с СД и давлением ниже целевых уровней было сопряжено с ростом смертности и увеличением развития терминальной почечной недостаточности.

Основываясь на экспериментальных и небольших клинических исследованиях, было показано, что недигидропиридиновые блокаторы кальциевых

каналов, дилтиазем также замедляют скорость прогрессирования ДН, тогда как дигидропиридины по-разному влияют на экскрецию альбумина.

Из-за потенциальных тератогенных эффектов ингибиторов АПФ или БРА необходимо консультировать пациенток по вопросам репродуктивного здоровья, использовать противозачаточные средства и прекратить прием этих препаратов женщинам, которые планируют беременность или беременные.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Гиперлипидемия — установленный метаболический фактор развития и прогрессирования ДН. Фенотип липидов изменяется по мере прогрессирования нефропатии.

Установлена аналогия между процессом формирования гломерулосклероза и атеросклеротической бляшки сосудистой стенки. Этому способствует структурное сходство мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. Окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ростовые факторы и цитокины модулируют синтез компонентов мезангиального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков. Кроме того, липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, могут повреждать клетки почечных канальцев, принимая участие в формировании канальцевого склероза.

Для пациентов с СД характерно развитие своеобразных мягких (нестабильных) атеросклеротических бляшек с большим ядром и непрочной фиброзной оболочкой. В данном случае специфика атеросклеротического процесса характеризуется развитием его на 20 лет раньше, чем в общей популяции, отсутствием гендерных различий, многосегментарностью и симметричностью поражения артерий среднего и малого калибра.

Пациенты с СД имеют комплексные липидные нарушения: сниженный уровень ЛПВП, повышенный уровень ТГ, ЛПНП, особенно выраженные при ДН.

Скрининг на дислипидемию у детей с СД следует начинать:

- с 11 лет, независимо от стажа СД;
- с возраста двух лет, если в семейном анамнезе имеется значимая гиперхолестеринемия или ранняя сердечно-сосудистая смерть;
- если уровень ЛПНП находится в пределах допустимого уровня риска ($< 2,6$ ммоль/л), целесообразно проводить липидограмму каждые 3–5 лет.

Скрининг аномалий липидов выполняется в состоянии не натощак. Если выявлены отклонения в липидограмме, то исследование повторяется натощак.

Если уровень ЛПНП натощак превышает 2,6 ммоль/л, следует принять меры по оптимизации контроля уровня глюкозы и модификации питания с ограничением насыщенных жиров до 7 % от общего количества калорий и холестерина в питании до 200 мг/день, увеличения физической активности.

У детей и подростков после 10 лет возможно добавление статинов, если после 6 мес. лечебного питания и изменения образа жизни уровень холестерина не снижается.

Необходимо рассмотреть необходимость назначения статинов с 11 лет у детей с СД II типа при сохранении уровня ЛНПН $> 3,4$ ммоль/л, несмотря на прием метформина, модификацию образа жизни (адекватная физическая активность, соблюдение диеты, снижение массы тела).

Использование статинов не одобрено для детей младше 10 лет. Аторвастатин, ловастатин или правастатин показали свою безопасность и эффективность при лечении дислипидемии у детей. Эти статины назначают в начальной дозе 10 мг/сут; при необходимости через 2–4 нед. после начала терапии дозу увеличивают до 20 мг/сут внутрь.

Дислипидемию, которую лечат фармакотерапией, следует контролировать с помощью профилей липидов натощак.

Целевой уровень при гиполипидемической терапии: достижение уровня ЛПНП менее 2,6 ммоль/л, ЛПВП — выше 1,1 ммоль/л; ТГ — менее 1,7 ммоль/л.

Прямые ингибиторы ренина

Витамин D может играть роль в ингибировании ренина. Прием лекарственных препаратов витамина D может быть полезен для снижения протеинурии у пациентов с ДН. В соответствии с рекомендациями NKF-KDOQI необходимо исследование уровня витамина D и паратиреоидного гормона у пациентов с ДН и ХБП третьей стадии (рСКФ — 30–59 мл/мин/1,73 м²). При низком содержании витамина D пациентам следует назначить лекарственные препараты витамина D.

Почечная заместительная терапия

У пациентов с ДН целесообразно почечную заместительную терапию (ПЗТ) начинать при клиренсе креатинина или расчетной СКФ 10–15 мл/мин. Более раннее начало ПЗТ возможно в случаях неконтролируемого АД при гиперволемии, при наличии у пациента анорексии и кахексии или других уремических симптомов, при сильной рвоте вследствие уремии и гастропареза.

Трансплантация почки и комплекса почка – поджелудочная железа

Трансплантация почки обычно проводится взрослым (трудоспособного возраста) пациентам с СД. В настоящее время расширяется проведение диализной (превентивной) трансплантации в ряде стран. Трансплантация

почки исключена у пациентов с тяжелыми макроангиопатическими осложнениями СД. Из-за более высокой сердечно-сосудистой смертности долгосрочная выживаемость пациентов с СД с почечными аллотрансплантатами хуже, чем у пациентов без СД. Показания к трансплантации поджелудочной железы у пациентов без уремии не установлены.

Модификация образа жизни

Избыточная масса тела и ожирение увеличивают гиперфилтрацию и специфическую гормональную дисрегуляцию, связанную с адипокинами, которые принимают участие в развитии ДН. Инсулинорезистентность увеличивает риск альбуминурии при СД I типа и СД II типа.

Нормализация массы тела (индекса массы тела), оптимальные физические нагрузки для повышения толерантности к физическим нагрузкам способствуют улучшению гликемического контроля.

Детям рекомендуется физическая нагрузка с аэробной активностью от умеренной до высокой по 60 мин в день, наряду с силовыми упражнениями по укреплению мышц и костной ткани не менее трех дней в нед.

Калорийность питания должна соответствовать возрасту и нормальной массе тела. Потребление жиров не должно превышать 30 % от суточного калоража, ненасыщенных жиров — 10 %; содержание клетчатки в пище — 25–35 г в день. Рекомендуется уменьшение животных жиров и замена их на растительные, повышенное содержание свежих фруктов и овощей, цельного зерна, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов, низкое содержание обработанного мяса, рафинированных углеводов и подслащенных напитков.

У детей и подростков с СД II типа с низкой результативностью мер по изменению образа жизни в течение 3–6 мес., включающих диету и физические упражнения, при сохранении гипергликемии, АГ или дислипидемии следует рассмотреть вопрос о фармакотерапии. Преимущества бариатрической операции для снижения альбуминурии установлены у подростков с СД II типа и ожирением с ИМТ > 35 кг/м².

Пациентам с ХБП рекомендуется потребление белка с пищей около 0,8 г/кг/день от массы тела (American Diabetes Association, 2018). Введение в рацион белка в количестве 0,8 г/кг/день у пациентов с макроальбуминурией и терминальной ХПН способно уменьшить экскрецию альбумина за счет уменьшения его всасывания. На стадии микроальбуминурии потребление белка не должно превышать 12–15 % от общей калорийности пищи. Ограничение белка в этой стадии снижает процессы нефросклероза и резорбцию белка. Однако суточное потребление белка не должно быть ниже 0,7 г/кг, т. к. это может обуславливать недостаточность питания при терминальной ХПН.

Для пациентов, находящихся на диализе, следует рассмотреть более высокие уровни потребления белка с пищей (1–1,2 г белка на кг массы тела в день).

Потребление натрия до 2–5 г необходимо при нестабильном или стойком повышении АД. Ограничение поступления натрия с пищей (целевое потребление натрия в день — 50 ммоль/л или 1150 мг) в сочетании с ингибиторами РААС приводит к снижению альбуминурии. Ограничение поваренной соли означает не только исключение досаливания при приготовлении пищи, но и обязательный переход на бессолевой хлеб и другие продукты без соли.

Целевое снижение потребления в день натрия < 2 г/сут (или < 90 ммоль/сут натрия, или < 5 г/сут хлорида натрия) у пациентов с диабетом и ХБП.

Курение. Важно уточнять историю курения или пассивного курения у детей и подростков с СД при первоначальном и последующих посещениях. В дополнение к лечению АГ и дислипидемии пациентам следует рекомендовать воздерживаться от курения сигарет или прекращать его, поскольку это помогает предотвратить микрососудистые и макрососудистые осложнения в будущем.

ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактики ДН состоит в снижении риска или замедлении прогрессирования диабетической болезни почек, в предупреждении и/или лечении сопутствующих факторов риска (гиперлипидемия, курение и гипертония) и включает следующие задачи:

- оптимальный контроль уровня глюкозы в крови ($HbA_{1c} < 7\%$);
- контроль АГ (АД < 120/70 мм рт. ст. / менее 95 перцентилей для возраста);
- избегание потенциально нефротоксичных веществ, таких как НПВП и аминогликозиды;
- раннее выявление и оптимальное лечение СД, особенно при семейном анамнезе заболевания.

УПРАВЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТЬЮ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ

Почки играют решающую роль в выведении инсулина из организма. При почечной недостаточности инсулин циркулирует в организме в течение более длительного времени. Для предупреждения развития гипогликемии необходимо снижение дозы инсулина.

Этот принцип также справедлив для большинства пероральных противодиабетических препаратов, которые выводятся почками. Первичное

назначение метформина противопоказано пациентам с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² из-за вероятности лактоацидоза.

Пациенты с ДН подвержены риску развития острого повреждения почек, в связи с чем им следует проявлять особую осторожность при использовании нефротоксичных препаратов, таких как НПВП, внутривенное контрастирование и других.

НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Традиционная стратегия лечения ДН способна замедлить скорость прогрессирования, но не остановить или обратить вспять заболевание. Поиск новых молекул / лекарственных препаратов, направленных на патогенетические механизмы ДН, является основой перспективных методов лечения.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При ДН альдостерон усиливает воспаление и фиброз. Добавление блокаторов альдостерона к стандартной терапии имеет нефропротективное преимущество по сравнению с ингибиторами АПФ или терапией БРА.

При использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как спиронолактон и эплеренон, следует тщательно контролировать уровни электролитов, поскольку эти лекарственные средства повышают риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с СД и ХБП.

Разработаны нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов: эсаксеренон и финеренон. Оба препарата уменьшают альбуминурию. В исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD зарегистрировано снижение альбуминурии, показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов. Эндотелин 1 (ЭТ-1) является сильным вазоконстриктором и митогенным фактором, который проявляет вазоактивные, воспалительные и профиброгенные свойства и имеет значение в патогенезе ДН. ЭТ-1 способствует фиброзу почек, накоплению компонентов внеклеточного матрикса и пролиферации эндотелиальных клеток, стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход и увеличивает продукцию цитокинов и факторов роста.

Лекарственные препараты этой группы — атрасентан, амбрисертан — применяются для лечения легочной артериальной гипертензии. Среди возможных механизмов действия этой группы препаратов при диабетическом поражении почек по данным доклинических исследований предполагается влияние на воспаление, воздействие на подоциты, эндотелий и гликокалис.

Активаторы рецепторов витамина D. 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(ОН)₂D₃) (ВДРА) представляет собой гормональную форму витамина D, эндокринного гормона с различными физиологическими функциями. Между присутствием активных форм витамина D и активностью РААС установлена обратная зависимость. Активация рецепторов витамина D оказывает противовоспалительное, иммунологическое и нефропротекторное действие. Назначение метаболитов активного витамина D (кальцитриол, парикальцитол) у пациентов с ХБП обеспечивало значительное снижение протеинурии в дополнение к блокаде РААС.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Динамическое наблюдение за пациентами с СД является основой профилактики и эффективного лечения ДН.

Наблюдение детей с СД без осложнений после выявления заболевания включает:

- осмотр врачом-эндокринологом 1 раз в 3–6 мес.;
- при каждом посещении врача — анализ дневника самоконтроля;
- оценку массы тела и динамику роста;
- тонометрию;
- осмотр мест инъекций;
- оценку техники введения инсулина при инсулинотерапии;
- HbA_{1c} — не менее четырех раз в год;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимическое исследование крови (креатинин, расчет СКФ, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ — 1 раз в год);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости — 1 раз в год;
- гормональные исследования — при выявлении СД (ТТГ);
- исключение иммунопатологических заболеваний — целиакии;
- осмотр офтальмолога и исследование альбуминурии при выявлении СД II типа при постановке диагноза или в случае СД I типа у детей 11 лет и старше или при наличии признаков наступления пубертата.

Важно обеспечение оптимального контроля уровня глюкозы, АД, проведение скрининга других хронических осложнений СД (например, ретинопатии, нейропатии, диабетической стопы, сердечно-сосудистых заболеваний). Для достижения оптимального гликемического контроля и снижения риска микроангиопатии и сердечно-сосудистых заболеваний используются целевые показатели согласно табл. 9.

Методы первичной и вторичной профилактики хронических осложнений СД указаны в табл. 10.

Таблица 9

Целевые уровни параметров у детей с СД I типа для снижения риска микроангиопатии и сердечно-сосудистых заболеваний

Параметры	Целевые уровни
HbA1c (стандарты DCCT)	≤ 7,0 % без тяжелой гипогликемии
Холестерин ЛПНП	< 2,6 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	> 1,1 ммоль/л
ТГ	< 1,7 ммоль/л
АД	< 90-го перцентиля в зависимости от возраста, пола и роста; < 130/80 мм рт. ст. — дети ≥ 13 лет
Отношение уровня альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи	< 2,5–25 мг/ммоль у мальчиков < 3,5–25 мг/ммоль у девочек
ИМТ	< 95-го перцентиля (без ожирения)
Курение	Нет/отказ
Физическая активность (далее — ФА)	> 1 ч умеренной ФА ежедневно
Малоподвижный образ жизни	ФА < 2 ч ежедневно
Здоровое питание	Потребление калорий в соответствии с возрастом и нормальным ростом; жир < 30 % от суточного калоража, ненасыщенные жиры < 10 %; употребление в пищу клетчатки 25–35 г в день; повышенное содержание свежих фруктов и овощей.

Таблица 10

Рекомендации по первичной профилактике и лечению сосудистых осложнений СД

Пороговые уровни	Тип вмешательства
АД < 90-го перцентиля для возраста, пола и роста	Изменение образа жизни
АД > 90-го перцентиля на фоне модификации образа жизни	Ингибиторы АПФ: каптоприл — 0,3–0,5 мг/кг/сут; эналаприл — 0,1–0,6 мг/кг/сут или лизиноприл — 0,08–0,6 мг/сут
АД > 95-го перцентиля	Изменение образа жизни. Ингибиторы АПФ: каптоприл — 0,3–0,5 мг/кг/сут; эналаприл — 0,1–0,6 мг/кг/сут или лизиноприл — 0,08–0,6 мг/сут
Уровень ЛПНП-холестерина > 2,6 ммоль/л	Здоровое питание с ограничением животных жиров
Фракция ЛПВП-холестерина > 3,4 ммоль/л в сочетании с одним или более фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний	Статины: детям старше 10 лет — аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. При необходимости через 2–4 нед. после начала терапии дозу увеличивают до 20 мг/сут внутрь

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие и прогрессирование ДН связано с многочисленными факторами риска. Терапия ДН является многофакторной, включает строгий гликемический контроль, мониторинг и, при необходимости, коррекцию АД с помощью ингибиторов РААС, гиполипидемических средств, снижение массы тела, отказ от курения. Вместе с тем, применяемые неспецифические меры не исключают прогрессирование данной диабетической микроангиопатии. Исходом ДН является терминальная почечная недостаточность, являющаяся значительным социально-экономическим бременем для общества. Поиск ранних маркеров начала ДН и разработки новых эффективных терапевтических подходов на основании патогенетических механизмов для замедления поражения почек при СД является крайне актуальной задачей.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Какие модифицируемые факторы лежат в основе развития ДН:

- а) плохой гликемический контроль;
- б) суточная вариабельность гликемии (гипо-/гипергликемия);
- в) артериальная гипотензия?

2. Назовите немодифицированные факторы развития ДН:

- а) длительность СД;
- б) пубертат;
- в) генетические факторы;
- г) женский пол.

3. Назовите гистологические изменения в нефроне при ДН:

- а) утолщение базальной мембраны клубочка;
- б) истончение базальной мембраны клубочка;
- в) гломерулярный склероз;
- г) мезангиальная экспансия.

4. По какой формуле оценивают функцию почек в педиатрии:

- а) по расчетной скорости клубочковой фильтрации;
- б) по формуле Шварца;
- в) по формуле Зимницкого;
- г) по формуле Ньютона?

5. Что из нижеперечисленного относится к критериям оптимального контроля СД у детей:

- а) суточные колебания гликемии в пределах нормы или несколько выше (4,5–8,0 ммоль/л);
- б) отсутствие глюкозурии;

- в) увеличение массы тела;
- г) масса тела в пределах нормы;
- д) уровень Hb A1c > 8 %?

6. Что из нижеперечисленного относится к маркерам повреждения почек:

- а) креатинин;
- б) цистатин С;
- в) альбуминурия;
- г) альфа-1-микроглобулин в плазме;
- д) общий холестерин?

7. Укажите критерии микроальбуминурии:

- а) наличие альбумина 30–300 мг/л в разовой порции мочи;
- б) наличие альбумина 20–200 мкг/мин в 24-часовой моче;
- в) наличие > 300 мг/л альбумина в утренней порции мочи.

8. Укажите, когда нужно начинать ежегодный скрининг на ДН у детей с СД I типа:

- а) при длительности заболевания 5 лет;
- б) начиная с возраста 11 лет;
- в) начиная с возраста 14 лет;
- г) при длительности заболевания 10 лет.

Ответы: 1 — а, б; 2 — а, б, в; 3 — а, в, г; 4 — а, б; 5 — а, б, г; 6 — а, б, в, г; 7 — а, б; 8 — а, б.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Детская эндокринология* : учеб. / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. А. Малиевский, Т. Ю. Ширяева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 249 с.
2. *Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков* : учеб. пособие / под ред. Н. П. Шабалова. – 5-е изд., доп. и перераб. – М. : Медпресс-информ, 2021. – 452 с.
3. *Мохорт, Т. В.* Эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, А. П. Шепелькевич. – Минск : Вышэйшая школа, 2021. – 399 с.
4. *Парамонова, Н. С.* Детская эндокринология : учеб.-метод. пособие для студентов, обуч. по спец. 1-79 01 02 «Педиатрия» / Н. С. Парамонова. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 396 с.

Дополнительная

5. *Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 23.08.2019 № 90. – URL: form.by (дата обращения: 01.03.2024).
6. *Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек* / под ред. Е. В. Захаровой // Нефрология и диализ. – 2023. – № 25 (2). – С. 141–221.
7. *Солнцева, А. В.* Сахарный диабет 1-го типа у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2021. – 29 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	6
Эпидемиология.....	8
Патогенез	8
Этиология.....	8
Патофизиология.....	9
Гистологические изменения.....	11
Классификация	13
Сывороточные и мочевые маркеры.....	19
Ультразвуковая характеристика	22
Артериальное давление и диабетическая нефропатия	24
Обратимость диабетической нефропатии.....	24
Дифференциальная диагностика	25
Стратегии лечения	26
Контроль уровня глюкозы в крови и сахароснижающая терапия	26
Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и контроль артериального давления	28
Гиполипидемическая терапия	29
Прямые ингибиторы ренина.....	30
Почечная заместительная терапия.....	30
Трансплантация почки и комплекса почка – поджелудочная железа.....	30
Модификация образа жизни	31
Профилактика.....	32
Управление токсичностью и нежелательными реакциями	32
Новые потенциальные терапевтические стратегии у детей и подростков с диабетической нефропатией.....	33
Динамическое наблюдение	34
Заключение	36
Самоконтроль усвоения темы.....	36
Список использованной литературы.....	38

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна
Хмара Ирина Марковна

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А. В. Солнцева
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 28.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,97. Тираж 69 экз. Заказ 146.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.