

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ С КУРСОМ
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

В. С. Пилотович, В. Н. Громько, Т. В. Мохорт

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.61:616.379-008.64(075.9)

ББК 56.9я75

ПЗ2

Рецензенты: врач-нефролог, зав. отделением гемодиализа и экстракорпоральных методов детоксикации Минской областной клинической больницы, гл. внештатный специалист по нефрологии Главного управления по здравоохранению Минского облисполкома С. В. Прилуцкий; каф. анестезиологии и реаниматологии Гродненского государственного медицинского университета

Пилотович, В. С.

ПЗ2 Диабетическая болезнь почек : учебно-методическое пособие / В. С. Пилотович, В. Н. Громько, Т. В. Мохорт. – Минск : БГМУ, 2025. – 64 с.

ISBN 978-985-21-2051-7.

Изложены вопросы эпидемиологии сахарного диабета и диабетической нефропатии, рассмотрены основные термины для обозначения вторичной почечной патологии, классификации диабетической болезни почек, клинические и лабораторные признаки поражения почек при сахарном диабете, методы профилактики и лечения почечной патологии, включая применение методов заместительной почечной терапии.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Нефрология», повышения квалификации врачей-нефрологов, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.61:616.379-008.64(075.9)

ББК 56.9я75

Учебное издание

Пилотович Валерий Станиславович

Громько Виктор Николаевич

Мохорт Татьяна Вячеславовна

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д. М. Ниткин

Старший корректор Е. Е. Родионова

Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 25.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,48. Тираж 70 экз. Заказ 725.

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.

ISBN 978-985-21-2051-7

© Пилотович В. С., Громько В. Н.,
Мохорт Т. В., 2025

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АПД — автоматический перитонеальный диализ
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АР ГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
ВОК — внепечечное очищение крови
ГБМ — гломерулярная базальная мембрана
ДБП — диабетическая болезнь почек
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4
иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИР — инсулинорезистентность
МАУ — микроальбуминурия
нсАМР — нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПД — перитонеальный диализ
ПЗТ — почечно-заместительная терапия
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД — сахарный диабет
СД1 — сахарный диабет первого типа
СД2 — сахарный диабет второго типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
HbA1c — гликированный гемоглобин

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет (СД) является сложным метаболическим заболеванием, которое в органах здравоохранения всех стран мира постоянно обсуждается, предлагаются различные подходы к его лечению. Это связано с тем, что за последние годы отмечается драматический рост числа заболевших — от 108 млн человек в 1980 г. до 451 млн в 2017 г., и этот процесс продолжается. Расчетные данные, представленные Международной федерацией сахарного диабета, прогнозируют, что к 2045 г. СД будут страдать

693 млн людей в мире [2]. В 2016 г. СД среди причин смерти занимал седьмое место [3].

На рис. 1 представлены данные республиканского регистра «Сахарный диабет», показывающие быстрый рост числа лиц с СД 2-го типа, что создало определенные проблемы организационного и экономического плана в медицинском обслуживании этой категории пациентов.

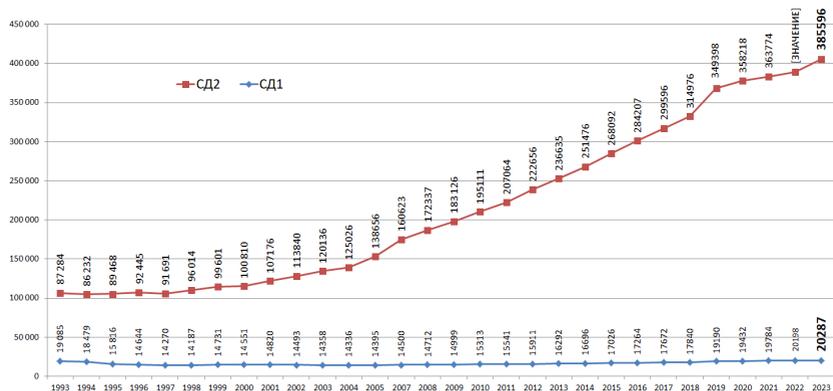


Рис. 1. Количество пациентов с СД 1-го и 2-го типов в Республике Беларусь (1993–2023 гг.)

Существует два главных типа СД. Первый из них — так называемый сахарный диабет 1-го типа (СД1) — является аутоиммунным заболеванием, связанным с деструкцией инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы. Его частота среди других типов СД — менее 10 % случаев. Наиболее частой формой является сахарный диабет 2-го типа (СД2), достигающий 90 % от всех иных видов. Его причиной является нарушение чувствительности клеток к инсулину и нарушение способности их утилизировать глюкозу для своего метаболизма при сохраненной (по крайней мере на ранних этапах) выработке инсулина клетками поджелудочной железы. Для СД2 характерны нарушения углеводного обмена, обусловленные дефектами секреции инсулина, инсулинорезистентностью (ИР) и гиперглюкогаемией. Допустимы качественные нарушения секреции инсулина, нарушения времени и количественного выделения инсулина в ответ на пищевую нагрузку. На рис. 2 продемонстрирована принципиальная разница в этиологии этих двух эндокринных заболеваний, частота нефропатий при которых велика.

СД1 — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся на фоне генетической предрасположенности под действием факторов внешней среды и сопровождающееся деструкцией β -клеток поджелудочной железы с последующим развитием абсолютного дефицита инсулина.

Абсолютная инсулиновая недостаточность приводит к хронической гипергликемии, что способствует выраженным метаболическим и токсическим изменениям, которые лежат в основе формирования различных клинических признаков и осложнений заболевания. Эта болезнь манифестирует, как правило, в молодом возрасте и может быть ассоциирована с аутоиммунными процессами. Наличие абсолютного дефицита инсулина определяет быстрое развитие высокой гипергликемии и клинической симптоматики — полиурии, компенсаторной полидипсии и снижения массы тела при сохраненном аппетите.

1-й тип — инсулинзависимый сахарный диабет.

Характеризуется абсолютной недостаточностью собственного инсулина



2-й тип — инсулиннезависимый сахарный диабет.

Развивается в результате нарушений взаимодействия инсулина с клетками органов и тканей

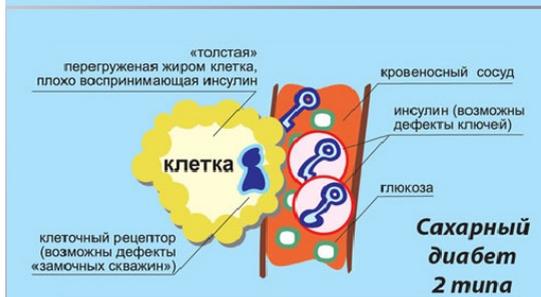


Рис. 2. Разница в метаболизме глюкозы при СД

При СД2 на фоне сохранной продукции инсулина и ИР утилизация глюкозы клетками так же нарушается из-за блокирующих механизмов на уровне клеточных рецепторов и перегрузки клеток липидными структурами. В результате также развивается хроническая гипергликемия и последующий метаболический и токсический каскад формирования осложнений. Для этого заболевания в условиях сохранной секреции инсулина при манифестации не развивается высокая гипергликемия, что приводит к отсутствию выраженной симптоматики.

Есть и другие виды СД — генетические дефекты β -клеток или действия инсулина, болезни поджелудочной железы, гормональные расстройства или воздействия лекарственных средств и др. Временная гипергликемия может осложнять вторую половину беременности (гестационный СД).

В табл. 1 показаны различия в клинико-лабораторных проявлениях двух основных типов СД.

Таблица 1

Клинико-лабораторные проявления СД

Признак	СД1	СД2
Частота возникновения	Менее 10 %	90 %
Возраст	Молодой	Пожилкой
Причины возникновения	Аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции, генетическая предрасположенность	Передача, ожирение, стрессы, гиподинамия, семейная предрасположенность
Масса тела	Снижается при манифестации	Повышена
Начало развития	Острое, склонность к кетоацидозу	Скрытое, постепенное
Недостаточность инсулина	Абсолютная	Относительная
Лечение	Инсулин	Диета, глюкозоснижающие препараты

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

СД представляет собой системную патологию, поскольку вследствие хронической гипергликемии запускаются энзиматическое и неэнзиматическое гликирование протеинов и липидов, полиоловый путь, активируются процессы немикробного воспаления, что приводит к развитию ангиопатий. Генетические различия и факторы внешней среды определяют скорость и спектр развития хронических осложнений СД. Для развития нефропатии важнейшее значение имеет наличие исходной артериальной гипертензии (АГ).

На рис. 3 представлена примерная частота поражения внутренних органов при СД. При этом нефропатия среди других осложнений занимает ведущее место, что подчеркивает значимость этой опасной системной патологии.

В настоящее время СД является основной причиной развития хронической болезни почек (ХБП), при этом в когортах пациентов с СД распространенность ХБП достигает 68 %, что наиболее значимо для СД2. Следует отдельно остановиться на терминологии, которая используется для обозначения поражения почек при СД. Исторически наиболее часто используемый термин «диабетическая нефропатия» рекомендовано применять лишь в случаях доказанной связи лабораторной и клинической симптоматики между СД и поражением почек. Термин «диабетический гломеруло-/нефросклероз»

относится к морфологическому диагнозу, и его обоснованно употреблять только после проведения нефробиопсии с соответствующим подтверждением.

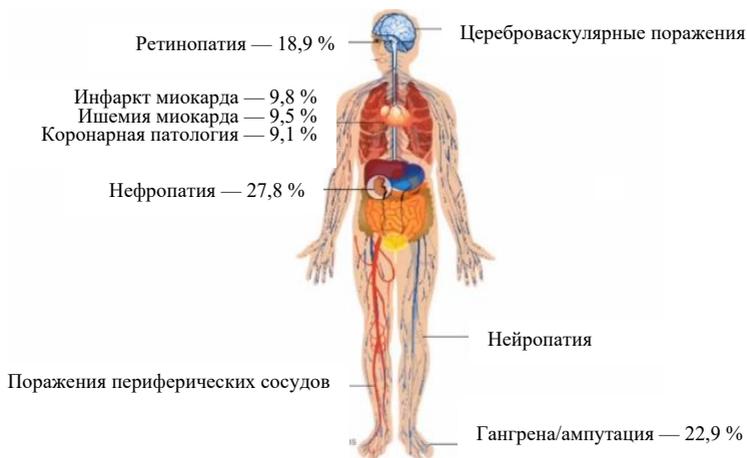


Рис. 3. Частота поражения внутренних органов при СД

Комитет Международного общества нефрологов, KDIGO (**K**idney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes — «Глобальная инициатива по улучшению результатов лечения почечных болезней»), был создан в 2003 г. Его задачами являются организация и расширение нефрологической помощи странам, координация и объединение научных исследований и практических работ в области различных заболеваний почек, разработка соответствующих рекомендаций и правил по лечению как первичных, так и вторичных нефропатий.

Первые рекомендации по диабету и ХБП KDIGO опубликовал в 2020 г. Однако в 2022 г. на основании закончившихся рандомизированных исследований выпущены дополнения к этому документу, в которых даются пояснения по поводу дефиниции обозначений поражения почек при СД [3].

Учитывая частые сочетания почечных изменений при СД с первичными (гломерулонефрит, пиелонефрит) или иными вторичными поражениями почек (АГ, васкулиты, атеросклероз, лекарственные нефропатии и пр.), токсические воздействия на почки, включая лекарственные средства, для определения этого варианта почечной патологии желательнее чаще применять термин «диабетическая болезнь почек» (ДБП). Это определение предполагает в том числе необходимость проведения дифференциальной диагностики возможной сочетанной патологии.

В то же время действующая МКБ-10 не включает эти термины, что ограничивает их использование в повседневной клинической практике. Указанные сложности привели к включению в национальные протоколы по диагностике и лечению СД термина, соответствующего МКБ-10, то есть «диабетической нефропатии».

ДБП является ведущей, но не до конца признанной причиной глобального бремени болезней. В период 1990–2012 гг. количество смертей, связанных с ДБП, выросло на 94 % [6]. Этот драматический рост смертности является одним из самых стремительных среди всех хронических болезней. Примечательно, что большая часть избыточного риска смертности по всем причинам и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД связана именно с наличием ДБП.

Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается при умеренном снижении функции почек и повышается со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Наиболее высокие уровни смертности регистрируются у пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, что наиболее значимо для СД2 [7]. По данным О. Н. Котенко, смертность от сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП 5-й стадии превышает в 500 раз значения практически здоровых людей для лиц в возрасте 25–35 лет, в 100 раз — для лиц среднего возраста и в 15 раз — для лиц старше 70 лет [8].

На поздних стадиях лечение пациентов с ХБП требует огромных материальных вложений, поэтому важно не только диагностировать заболевание на ранних этапах, но также обеспечивать полноценное наблюдение, адекватную терапию для снижения темпов потери почечной функции, предотвращать развитие терминальной стадии ХБП и необходимость почечно-заместительной терапии (ПЗТ).

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Диабетическая нефропатия — морфологическая, лабораторная и клиническая манифестация почечных нарушений при СД, обусловленная следующими основными причинами:

- нарушениями метаболизма глюкозы с образованием токсических продуктов ее обмена;
- АГ, усугубляющей внутриклубочковую гипертензию и способствующей альбуминурии;
- дистрофическими и воспалительными расстройствами почечной паренхимы, включая клубочки, канальцы и межтубулярную ткань;
- генетической предрасположенностью.

В патогенезе ДБП при СД1 принимают участие следующие факторы:

1. Метаболические факторы:

– влияние хронической гипергликемии — «глюкозотоксичность» оказывает прямое токсическое воздействие на ткань почек, что приводит к активации фермента протеинкиназы С, повышающей проницаемость почечных сосудов, трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и эндотелиального сосудистого фактора;

– неферментное гликозилирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию;

– нарушение синтеза гликозаминогликанов (гепарансульфат) базальной мембраны клубочков;

– гиперлипидемия, вызывающая проникновение окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, захват их мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна.

2. Гемодинамические факторы. Внутриклубочковая гипертензия — ведущий гемодинамический фактор прогрессирования ДБП. Многие метаболиты, включая простагландины, оксид азота, сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF- β , вовлечены в механизм внутриклубочковой гипертензии, так как вызывают дилатацию приносящей артериолы. Решающей причиной нарушения внутрпочечной гемодинамики и развития структурных изменений ткани почек при СД является высокая активность почечной ренин-ангиотензиновой системы, а именно — почечного ангиотензина II, который вызывает констрикцию выносящей артериолы, способствуя повышению внутриклубочкового давления.

Системная АГ — мощный фактор прогрессирования почечной патологии, по силе повреждающего воздействия превосходящий влияние метаболитических составляющих.

3. Генетические факторы. Неоспорима роль и наследственных факторов, однако определенных генетических маркеров на сегодняшний день не идентифицировано. Рассматриваются:

– полиморфизм генов, регулирующих синтез ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), — ген ренина и ген ангиотензина; ген АПФ, ген рецепторов ангиотензина (тип 1), ген Na/Li-противотранспорта, ген Na^+/H^+ -обмена;

– группа генов-кандидатов, обуславливающих пролиферацию мезангиума (ген, кодирующий синтез коллагена; ген N-диацетилазы; ген 4E-1, ген IL-1 α , ген рецепторов IL-1);

– гены, определяющие предрасположенность к повышению АД.

4. Иммунные факторы. Доказано образование патологических антигенов и формирование иммунных комплексов, депонирующихся в почках и других органах.

Метаболические факторы поражения почек являются первым этапом почечной патологии. При этом происходит целый ряд последовательных реакций и изменений, представленных на рис. 4.



Рис. 4. Влияние гипергликемии на появление нефропатии

Развитие ДБП связано с повреждением большого количества почечных структур, входящих в нефрон и интерстиций. Наиболее ранним устойчивым изменением является утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), которое начинается в течение 1,5–2 лет с момента установления СД1.

Утолщение происходит одновременно — как базальной мембраны клубочка, так и мембраны канальца [9]. Другие гломерулярные изменения включают в себя потерю эндотелиальной фенестрации, расширение мезангиального матрикса, слияние отростков ножек подоцитов. Расширение мезангиального матрикса определяется в течение 5–7 лет с момента установления СД1. Сегментарный мезангиолизис наблюдается при прогрессировании диабета и с одновременным формированием нодулярного гломерулосклероза, известного как узелки Киммельстила–Уилсона.

Еще одной из особенностей почечного включения при СД является увеличение почек в объеме, происходящее в дебюте заболевания. При большинстве первичных болезней почек процесс нефросклероза ведет к уменьшению размеров и значительному повышению экзогенности паренхимы. При диабетической нефропатии почки вначале увеличиваются в размерах, а в терминальной стадии имеют нормальный или незначительно повышенный

размер и почти нормальную экзогенность паренхимы. Это различие связано с повышенным содержанием жидкости в клубочках и канальцах под влиянием осмотического диуреза, вызванного глюкозой и ее метаболитами (рис. 5).

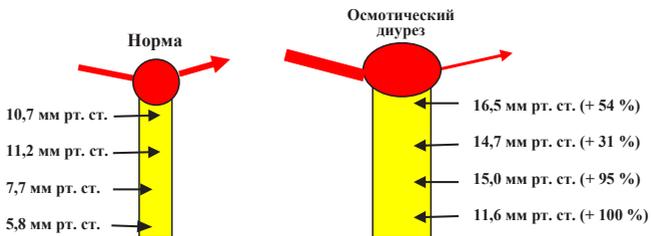


Рис. 5. Причины увеличения размеров почек при СД

Механизмы, лежащие в основе клубочковой гиперfiltrации при СД, не до конца изучены, однако одним из наиболее вероятных является усиление реабсорбции глюкозы проксимальными канальцами. Это приводит к снижению доставки хлорида натрия к плотному пятну дистального канальца, которое через механизм обратной клубочковой связи вызывает расширение приводящей артериолы, тем самым повышая гломерулярную перфузию. Одновременно локальная высокая продукция ангиотензина II приводит к вазоконстрикции отводящей артериолы. Итогом этого является внутриклубочковая гипертензия и клубочковая гиперfiltrация (рис. 6).

Повышение кровенаполнения клубочков и гидратация канальцев вызывают целый каскад компенсаторных реакций в функционировании почек, длительное время поддерживающих стабильный гомеостаз организма. Длительно существующий нефизиологический процесс в дальнейшем приводит к появлению первых признаков почечной дисфункции.

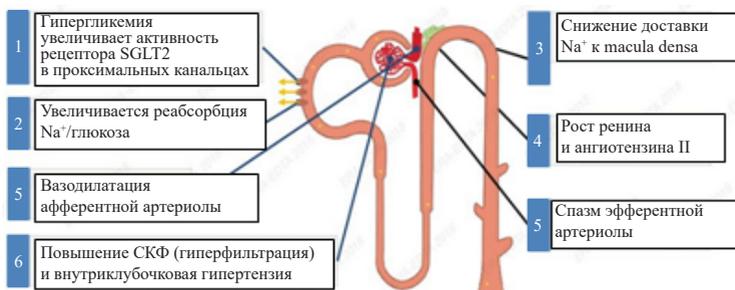


Рис. 6. Влияние гемодинамических факторов на нефроны при СД

В основе других нарушений почечной гемодинамики у пациентов с СД лежат два одновременно протекающих процесса. Это диабетическая микроангиопатия — она поражает артериолы и капилляры почечных клубочков, а также перитубулярные капилляры. Второй процесс — диабетическая макроангиопатия (атеросклероз) — приводит к инфарктам и ишемической атрофии нефронов с последующим нарушением экскреторной функции почек.

Экссудативное повреждение клубочков возникает в результате субэндотелиального отложения белков плазмы, которые образуют PAS-позитивные и электронно-плотные депозиты, накапливающиеся в мелких артериальных ветвях, артериолах и капиллярных петлях. Эти отложения приводят к развитию гиалинового артериолосклероза. Аналогично вышеуказанному формируются и субэпителиальные депозиты в просвете капсулы Шумлянско-Боумена и проксимальных канальцах.

На более поздних стадиях диабета интерстициальные изменения и гломерулопатия приводят к развитию сегментарного и глобального нефросклероза. У пациентов с СД1 уровень СКФ, альбуминурии и гипертензии сильно коррелирует со степенью расширения мезангиального матрикса [10].

Для СД1 имеет значение наследственность (генетический фактор), что определено результатами наблюдения за пациентами, прожившими более 50 лет с СД1 без выраженных осложнений (когорты джослиновских «медалистов»). На основании анализа генетического статуса этой когорты высказано предположение о наличии потенциальных протективных факторов, предупреждающих развитие поражения почек.

Патогенез поражения почек при СД2 выглядит несколько по-другому. Начало патологического процесса связывается с ИР, то есть утратой реакции клеток на инсулин, о чем уже упоминалось ранее. Этот процесс связывается с влиянием факторов внешней среды, способствующих развитию висцерального ожирения, которые действуют на фоне дисфункции β -клеток. При этом снижается плотность инсулиновых рецепторов в тканях и глюкоза в клетки не попадает.

В большинстве случаев висцеральное ожирение является триггером развития СД2. Висцеральная жировая ткань является источником продукции множества биологически активных веществ, определяющих формирование метаболического синдрома, включая нарушение толерантности к углеводам или СД2, АГ, дислипотеидемию, которые, в свою очередь, приводят к повышению риска различных патологических состояний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы и развития системного атеросклероза, гиперурикемии. Главную роль в патогенезе этих нарушений играет гиперинсулинемия как компенсаторное следствие ИР.

Большое значение в развитии СД2 имеет дефект секреции инкретинов — гормонов, вырабатываемых в желудочно-кишечном тракте и оказывающих инсулиноподобное влияние на метаболизм глюкозы: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида.

Инкретины секретируются в ответ на пищевую стимуляцию проксимального отдела кишечника, оказывают модулирующее влияние на секрецию инсулина и ингибируют секрецию глюкагона. Уровень ГПП-1 при СД2 существенно ниже, чем у здоровых людей, что способствует развитию постпрандиальной гипергликемии и других нарушений, а действие эндогенного ГПП-1 лимитировано высокой активностью фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), вызывающей расщепление молекулы в течение 3–5 мин.

Роль генетических факторов, а именно наличия дефектных генов, способствующих развитию ДБП, относительно невелика. Особенностью ДБП при СД2 является ее развитие в сравнительно молодом возрасте и наличие коморбидной патологии, усугубляющей прогрессию ХБП.

Большое значение в патогенезе ДБП имеют: использование нефротоксических лекарственных средств, курение, врожденные и приобретенные заболевания почек и др.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Поражение почек относится к поздним осложнениям СД и одной из основных причин смерти пациентов с данным заболеванием. Диабетическая нефропатия является медленно прогрессирующим заболеванием, ее клиническая картина зависит от стадии патологических изменений. Ранние клинические проявления неспецифичны и не позволяют верифицировать патологию. С целью дифференциальной диагностики важно оценить данные анамнеза (длительность и тип СД, наличие сопутствующей патологии почек, АГ, лекарственный анамнез и др.).

Развивается нефропатия медленно и, не вызывая у пациента ощущения дискомфорта, долгое время остается незамеченной. Только при снижении СКФ до 30–59 мл/мин/1,73 м² появляется симптоматика, характерная для нефротического синдрома (высокая протеинурия, гипопроteinемия, гипотриглицеридемия, отеки, резистентные к терапии мочегонными препаратами) и АГ, к которой с прогрессированием ХБП присоединяются и симптомы интоксикации.

В развитии диабетической нефропатии различают стадии микроальбуминурии (МАУ), протеинурии и стадии хронической почечной недостаточности.

На начальной стадии диабетической нефропатии отмечается увеличение размера клубочков почек, усиление почечного кровотока и увеличение СКФ. Спустя несколько лет от дебюта СД наблюдаются начальные структурные изменения клубочкового аппарата почек с сохранением высокой СКФ, экскреция альбумина с мочой не превышает нормальных показателей

(< 30 мг/сут). Скорость развития патологии находится в зависимости от компенсации СД и АГ.

При отсутствии адекватной компенсации начинающаяся диабетическая нефропатия развивается более чем через 5 лет от начала патологии и проявляется постоянной МАУ (> 30–300 мг/сут или 20–200 мг/мл в утренней порции мочи) при СД1 (рис. 7). При СД2 указанные проявления могут быть выявлены ранее, даже при манифестации заболевания. Может отмечаться периодическое повышение артериального давления (АД), особенно при физической нагрузке.

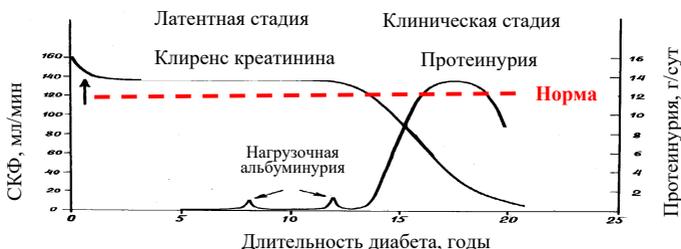


Рис. 7. Сроки появления и нарастания диабетической нефропатии [11]

Клинически выраженная диабетическая нефропатия характеризуется стойкой протеинурией (уровень белка в моче — > 300 мг/сут), свидетельствующей о необратимости поражения базальной мембраны клубочка. После этого почечный кровоток и СКФ постепенно снижаются, АГ становится постоянной и трудно корригируемой. Развивается нефротический синдром, проявляющийся гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, периферическими и полостными отеками. Уровни креатинина и мочевины крови в этот период находятся в норме или незначительно повышены.

Иная картина начала и течения поражения почек при СД2. Как указывалось ранее, это обусловлено бессимптомной манифестацией СД и запаздыванием срока установления диагноза. Более того, развитие СД2 в зрелом возрасте в ассоциации с метаболическим синдромом повышает вероятность коморбидности, что оказывает негативное влияние на функцию почек. Это определяет потенциальную возможность диагностики поражения почек только на этапе манифестации СД.

В терминальной стадии диабетической нефропатии отмечается резкое снижение фильтрационной и концентрационной функций почек: массивная протеинурия, низкая СКФ, значительное увеличение уровня мочевины и креатинина в крови, дисэлектролитемия, развитие анемии, выраженные отеки. На этой стадии может значительно изменяться гликемия: падать глюкозурия и экскреция с мочой эндогенного инсулина, что требует изменения доз экзогенного инсулина.

У больных СД2 МАУ не столько отражает структурные изменения клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости эндотелиальных клеток для альбумина и проявлением микроангиопатии. Именно она ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности (3–5 % больных СД2 погибают от уремии, а 58 % — от сердечно-сосудистой патологии). Прогрессирует нефротический синдром, АД достигает высоких значений, развиваются диспепсический синдром, признаки самоотравления организма продуктами обмена и поражения различных органов и систем.

В табл. 2 представлены особенности течения двух типов СД с поражением почек, которые эндокринологи и нефрологи должны учитывать при диагностике и лечении таких пациентов. Представленные данные свидетельствуют о том, что поражение почек при СД2 встречается реже и протекает относительно благоприятнее по сравнению с СД1.

Таблица 2

Сравнительная характеристика диабетической нефропатии при диабете 1-го и 2-го типов [12]

Клинико-функциональная характеристика	СД1	СД2
Гиперфилтрация в дебюте	Да	Нет
МАУ в дебюте	0 %	30 %
Протеинурия в дебюте	0 %	10–15 %
Прогрессирование МАУ в протеинурию	80 %	20 %
Развитие ХБП от начала протеинурии	80 % через 10 лет	10 % через 10 лет
АГ в дебюте	0 %	До 50 %
Другое (недиабетическое) поражение почек	0 %	До 30 %

Связь ХБП и сердечно-сосудистой патологии бесспорна и носит двусторонний характер. Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности наблюдается даже при умеренном снижении функции почек и особенно выражено у пациентов с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией [13]. В то же время кардиоваскулярная патология является причиной смерти более половины пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, поэтому ХБП считают эквивалентом сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях увеличения продолжительности жизни пациентов с СД1 эта связь позволяет рассматривать с позиций кардиальных рисков не только СД2, но и СД1.

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Диагностика ДБП основана на определении персистирующих в течение не менее 3 месяцев повышенной экскреции белка с мочой и/или СКФ при исключении других этиологических факторов дисфункции почек, особенно

у пациентов с СД2. Критерии оценки альбуминурии приведены в табл. 3. В настоящее время оптимальным критерием принято считать соотношение альбумин/креатинин мочи, так как именно это исследование обеспечивает минимизацию погрешностей, обусловленных факторами внешней среды и ошибками в сборе биологического материала.

Таблица 3

Критерии оценки альбуминурии при ДБП

Индекс альбуминурии	Категория альбуминурии	Альбуминурия		Соотношение альбумин/креатинин мочи	
		за сутки, мг/сут	утренняя (разовая), мг/л	мг/л	мг/ммоль
A1	Нормоальбуминурия	< 30	< 30	< 20	< 3
A2	Микроальбуминурия	30–300	30–300	20–200	3–30
A3	Макроальбуминурия	> 300	> 300	> 200	> 30

Оценка функционального состояния почек проводится на основании расчета СКФ с учетом данных о поле, возрасте, расовой принадлежности, уровне креатинина или цистатина С крови пациента по формуле СКД-ЕРІ или по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга). Диагностические критерии стадии ХБП в соответствии с классификацией Национального почечного фонда США представлены в табл. 4.

Таблица 4

Диагностические критерии стадии ХБП

Стадии ХБП	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Характеристика функции почек
C1	> 90	Высокая (оптимальная)
C2	60–89	Незначительно снижена
C3a	45–59	Умеренно снижена
C3b	30–44	Существенно снижена
C4	15–29	Резко снижена
C5	< 15	Терминальная почечная недостаточность

Проведение скрининга ДБП показано при СД1 через 3–5 лет после постановки диагноза (международные рекомендации указывают срок 5 лет, но в национальных протоколах — 3 года), при СД2 — при установлении, далее ежегодно, а у беременных, независимо от типа СД, — 1 раз в триместр. Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, амилоидоз и пр.). Также ДБП необходимо дифференцировать от острого повреждения почек, которое характеризуется повышением уровня креатинина на 50 % или более и снижением СКФ за короткий период времени. Факторы риска острого повреждения почек

включают использование нестероидных противовоспалительных препаратов, изменения почечной гемодинамики и др. При формулировке диагноза указывается стадия альбуминурии (A1–3) и стадия ХБП (С1–5).

Для дифференциальной диагностики сочетания СД с другими нефропатиями необходимо применять и иные методы исследования — УЗИ, радиоизотопную динамическую сцинтиграфию, КТ, МРТ, экскреторную рентгеновскую урографию и др. Наконец, на последнем этапе может проводиться и пункционная нефробиопсия, показаниями к которой служат:

- наличие выраженного нефротического синдрома у лиц с давностью СД менее 5 лет и сохранной функцией почек;
- необъяснимая стойкая микрогематурия или эпизоды макрогематурии, особенно с эритроцитарными цилиндрами в осадке мочи;
- необъяснимое быстрое снижение функции почек при ранее стабильных ее значениях;
- невозможность исключить иные поражения почек (первичные и вторичные гломерулопатии, амилоидоз и пр.), особенно если нет ретинопатии.

По динамике двух основных ранних показателей ДБП можно судить о прогнозе заболевания, о чем свидетельствует табл. 5, предложенная KDIGO в 2012 г.

Таблица 5

Прогнозирование течения ХБП при СД по СКФ и альбуминурии

Стадия ХБП	Характеристика функции почек	СКФ	Персистирующая альбуминурия. Описание и градация		
			A1	A2	A3
			От нормы до слегка увеличенной	Среднее увеличение	Выраженное увеличение
			< 30 мг/л < 3 мг/ммоль	30–300 мг/л 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/л > 30 мг/ммоль
C1	Нормальная или высокая	≥ 90			
C2	Слегка снижена	60–89			
C3a	Слегка или заметно снижена	45–59			
C3b	Заметно или значительно снижена	30–44			
C4	Значительно снижена	15–29			
C5	Почечная недостаточность	< 15			

Примечание. Зеленый цвет — низкий риск, если нет других признаков заболевания почек, нет ХБП; желтый цвет — незначительно увеличенный риск ХБП; коричневый цвет — высокий риск ХБП; красный цвет — очень высокий риск ХБП.

КЛАССИФИКАЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Для унификации подходов к диагностике, прогнозированию и лечению поражений почек при СД различными медицинскими организациями и международными сообществами предложены классификации, отражающие как клинические, так и морфологические особенности течения почечной патологии.

В 1983 г. скандинавские авторы (С. Mogensen et al.) предложили первую значимую и признанную классификацию диабетической нефропатии при СД1, в которой выделены доклинические и клинические стадии болезни. В табл. 6 приведены особенности градации нефропатии по срокам развития, клиническим и морфологическим критериям. Впрочем, в настоящее время эта классификация имеет больше историческое значение, тем не менее, на нее часто ссылаются в медицинской литературе.

Таблица 6

Классификация диабетической нефропатии по С. Mogensen

Стадия	Клинико-лабораторные проявления	Сроки развития
<i>Доклинические стадии</i>		
1. Гиперперфузия почек	Увеличение СКФ (> 140 мл/мин). Увеличение почечного кровотока. Гипертрофия почек. Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	В дебюте СД
2. Начальные структурные изменения	Утолщение базальных мембран. Расширение мезангиума. Высокая СКФ. Нормоальбуминурия	2–5 лет от начала диабета
<i>Клинические стадии</i>		
3. Начинающаяся нефропатия	Микроальбуминурия (30–300 мг/сут). СКФ высокая или нормальная. Нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	Протеинурия (более 500 мг/сут). СКФ нормальная или умеренно ↓. АГ	10–25 лет от начала диабета
5. Уремия	Снижение СКФ < 50 мл/мин. АГ. Симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала СД или 5–7 лет от появления протеинурии

Вполне понятно, что сроки появления и нарастания почечной патологии зависят от адекватности глюкозоснижающей терапии. У пациентов, не достигающих целевых уровней компенсации СД (гликированный гемоглобин (HbA1c) более 7 %), сроки наступления клинических стадий сокращаются, и многие из них нуждаются в ПЗТ существенно раньше.

Определенные сложности имеются с оценкой стадийности нефропатии при СД2. Дело в том, что многие пациенты с СД2 получают лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и другими различными препаратами до установления диагноза диабета. У них изменения в почках носят комбинированный характер, и определить ведущий патологический процесс достаточно сложно. В связи с этим была предложена международная классификация морфологических изменений, отражающая гетерогенность ДБП и включающая в себя балльную оценку гломерулярного повреждения (табл. 7).

Таблица 7

**Международная патологическая классификация
гломерулярных изменений при ДБП**

Класс	Описание	Критерии включения
1	СМ — умеренные или неспецифические изменения. ЭМ — утолщение ГБМ	ГБМ > 395 нм у женщин, > 430 нм у мужчин. Сроки у женщин и мужчин ≥ 9 лет. В биоптате отсутствуют изменения, характерные для классов 2–4
2a	Умеренное расширение мезангиального матрикса	Умеренное расширение мезангиума наблюдается в > 25 % от всего оцениваемого мезангиума; в биоптате отсутствуют изменения, характерные для классов 3 или 4
2b	Выраженное расширение мезангиального матрикса	Выраженное расширение мезангиума наблюдается в > 25 % от всего оцениваемого мезангиума; в биоптате отсутствуют изменения, характерные для классов 3 или 4
3	Нодулярный склероз (узелки Киммельстила–Уилсона)	По крайней мере одно убедительное повреждение (узелки Киммельстила–Уилсона). В биоптате отсутствуют изменения, характерные для класса 4
4	Распространенный диабетический гломерулосклероз	Гломерулосклероз > 50 % клубочков; в биоптате присутствуют изменения, характерные для классов 1–3

Примечание. Степень расширения мезангиального матрикса: умеренное — площадь, отражающая расширение мезангиального матрикса меньше площади просвета капилляра; выраженное — площадь, отражающая расширение мезангиального матрикса больше площади просвета капилляра. СМ — световая микроскопия, ЭМ — электронная микроскопия.

Как дополнение к характеристике гломерулярных изменений при СД представляется международная классификация поражений внутривисочечных сосудов и межклеточной ткани почек, которые протекают параллельно с нарушением структуры и функции клубочков (табл. 8).

Международная классификация интерстициального и васкулярного повреждения при ДБП

Тип повреждения и критерии	Баллы
<i>Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), %</i>	
Отсутствует	0
< 25	1
25–50	2
> 50	3
<i>Воспаление интерстиция</i>	
Отсутствует	0
Инфильтрация только в зонах ИФТА	1
Инфильтрация не в зонах ИФТА	2
<i>Васкулярное повреждение в виде артериального гиалиноза</i>	
Отсутствует	0
Определяется один участок с артериальным гиалинозом	1
Определяется более одного участка с артериальным гиалинозом	2
<i>Наличие атеросклероза в крупных сосудах</i>	
Нет утолщения интимы	0
Утолщение интимы менее толщины меди	1
Утолщение интимы более толщины меди	2

Вполне естественно, что, чтобы давать оценку почечных нарушений с этих позиций, требуется выполнение нефробиопсии, что не всегда оправдано. Если же биопсия выполнена, то, чем большая сумма баллов складывается из этих видов повреждения, тем серьезнее склеротические изменения и нарушения функции канальцев, отражающиеся на лабораторных показателях.

Важность определения МАУ, СКФ и других ранних лабораторных признаков диабетической нефропатии, особенно в сроках болезни около 10 лет, заключается в том, что в начальных стадиях структурные и функциональные сдвиги потенциально обратимы, что дает надежду на продолжение активной жизни и хорошую реабилитацию.

ЛЕЧЕНИЕ

В развитых странах мира от 20 до 50 % от общего количества больных, получающих диализную терапию по поводу ХБП, являются лицами с СД, в основном с СД2. В Республике Беларусь, по данным регистра СД, у 22 пациентов с СД1 и 7,3 с СД2 из 100 имеются проявления диабетической нефропатии. Кроме того, в 2023 г. в Республике Беларусь СД как причина ХБП

С5 составил 15 % от всех случаев, требующих заместительной почечной терапии.

Эти относительно низкие цифры можно объяснить рядом причин: недостаточным уровнем информированности населения и медицинских специалистов о возможностях диализной терапии в продлении жизни тяжелым диабетическим пациентам с полиморбидностью, их высокой сердечно-сосудистой смертностью до развития терминальной уремии и др.

В связи с этим основной целью терапии развившейся ДБП является предупреждение развития терминальной стадии нефропатии и снижение сердечно-сосудистой смертности на всех этапах наблюдения за пациентами с СД. Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование поражения почек. Наибольшая эффективность в отношении замедления течения нефропатии может быть достигнута при многофакторном и мультидисциплинарном подходе.

Стратегия профилактики и лечения ДБП включает:

– **первичную профилактику** — направлена на предупреждение развития патологии почек у пациентов с нормоальбуминурией, то есть применяется в доклинических стадиях;

– **вторичную профилактику** — лечение пациентов с МАУ или соотношением альбумин/креатинин 20–200 мг/л для предупреждения развития выраженной протеинурической стадии;

– **третичную профилактику** — лечение пациентов на 4-й стадии с протеинурией, АГ и дислипидемией с целью снижения темпов падения СКФ и замедления прогрессирования уремического синдрома.

Основные принципы лечения диабетической нефропатии заключаются в коррекции углеводного обмена, снижении АД до нормального уровня, компенсации нарушений жирового обмена. Как уже было сказано, достижение оптимальной компенсации гликемии ($HbA1c < 7\%$) играет ведущую роль на стадии МАУ, тогда как на стадии протеинурии более значимой становится нормализация АД. Интенсивный контроль гликемии снижает не только прогрессию ХБП, но и кардиоваскулярный риск. На более поздних стадиях, включая терминальную, присоединяется необходимость коррекции анемии и фосфорно-кальциевого обмена, наиболее выраженные изменения которых наблюдаются у пациентов, начинающих диализотерапию.

Адекватный гликемический контроль сопровождается снижением продукции конечных продуктов гликирования, TGF- β , НАДФ, выраженности оксидативного стресса, что позволяет снизить интенсивность развития всех сосудистых осложнений СД. Целевые показатели гликемии и HbA1c при ХБП не отличаются от общепринятых, а уровень HbA1c сопоставим с гликемией при рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м². При снижении рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²

показатель HbA1c является неточным из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов и ложного снижения HbA1c у пациентов на диализе, получающих эритропоэтин. Поскольку HbA1c исследуется 1–2 раза в год, в реальной практике надо понимать, что уровню HbA1c < 7 % соответствуют показатели гликемии натощак 4,4–7,2 ммоль/л, через 2 ч после еды — < 10 ммоль/л.

Потенциальные подходы к лекарственному контролю ХБП при СД, декларированные KDIGO в 2022 г., представлены на рис. 8, где нашли отражение все возможные комбинации лечения пациентов с СД.



Рис. 8. Три основных направления лечения ДБП

Глюкозоснижающая терапия при СД1. Нормализация углеводного обмена при СД1 обеспечивается выбором интенсивного режима инсулинотерапии, который имитирует физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей. Это включает введение инсулинов короткого действия или аналогов инсулина ультракороткого действия перед каждым приемом пищи и инсулина продленного действия или аналогов инсулина пролонгированного действия один или два раза в день.

При проведении инсулинотерапии следует помнить, что отличие экзогенного инсулина от эндогенного заключается в том, что последний метаболизируется печенью, а экзогенный, вводимый подкожно, минует попадание в печень и элиминируется почками. Во-первых, фильтруемый инсулин реабсорбируется проксимальными канальцами и там ферментативно распадается до пептидных фрагментов. Вторым механизмом выведения инсулина является захват его эндотелиальными клетками перитубулярных артерий с дальнейшей его деградацией. Этот механизм усиливается при ХБП с азотемией, когда снижается величина фильтруемого в клубочках инсулина.

Важным аспектом лечения является мониторинг гликемии. В настоящее время используются варианты домашнего мониторинга с определением глюкозы крови 4–6 раз в сутки и системы постоянного мониторинга гликемии, позволяющие оценивать уровни глюкозы в режиме реального времени.

Очень важно понимать, что при снижении СКФ ниже 20 мл/мин механизм элиминации инсулина не справляется, что ведет к риску развития гипогликемии, требующей снижения дозы инсулина. Рекомендуется уменьшение дозы инсулина при СКФ от 10 до 50 мл/мин на 25 %, а при СКФ ниже 10 мл/мин — на 50 %.

Нужно помнить, что при начале диализа возможно снятие ИР, что также требует уменьшения дозы инсулина, однако снижение уремической интоксикации при гемодиализе приводит к улучшению аппетита, что диктует актуальность усиленного гликемического контроля и повышения дозы инсулина.

Глюкозоснижающая терапия при СД2 и ХБП. Модификация образа жизни при сочетании СД2 и ХБП носит комплексный характер и направлена не только на нормализацию гликемии, но и в целом на улучшение исходов заболевания. Первая рекомендация для этой категории пациентов — это модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, так как доказано, что ожирение является фактором риска прогрессии ХБП. Кроме того, согласно последним рекомендациям KDIGO модификация образа жизни включает минимизацию (отмену) курения и повышение физической активности, что обеспечивает снижение гликемии, дает кардиометаболические, почечные и когнитивные преимущества (рекомендована физическая активность умеренной интенсивности не менее 150 мин в неделю). Прекращение табакокурения является одним из важных требований, что связывается с вазоконстрикторными свойствами никотина, нарушающего почечную гемодинамику и ускоряющего нефросклероз.

Отдельный вопрос в модификации образа жизни — потребление белка. При ХБП, вплоть до развития С5, снижение потребления белка ниже рекомендуемой суточной нормы (0,8 г/кг массы тела в сутки) не меняет гликемические показатели, сердечнососудистые риски и не влияет на снижение СКФ, но может увеличить риск мальнутриции. При этом целесообразно частично заменять животные белки растительными и принимать смеси незаменимых аминокислот (Кетостерил, ПептоПротэн Нефро и др.) в виде пищевых добавок. При ХБП С5 и инициации ПЗТ вследствие снижения интоксикации целесообразно увеличение потребления белка — 1,0–1,2 г/кг/сут (компенсация катаболизма и отрицательного баланса азота). И, наконец, для ХБП характерна задержка натрия, поэтому рекомендуется снижение потребления натрия до < 2 г/сут (< 5 г NaCl), лучше 1,5 г (3,75 г).

При появлении азотемии, начиная с 3–4-й стадий ХБП, важно контролировать употребление с пищей калия (не более 2,4 г/сут) и фосфатов (0,8–1,0 г/сут), а также достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием.

Физическая активность является облигатным компонентом лечения. Она препятствует набору массы тела или способствует ее снижению, обладает

определенным глюкозоснижающим эффектом, повышает чувствительность к эндогенному инсулину. Кроме этого, физические нагрузки являются мощным кардиопротективным фактором, способствуют минимизации саркопении, улучшают общее физическое и психическое состояние.

При назначении физической нагрузки пациентам с СД следует учитывать показатели гликемии, наличие и выраженность осложнений и сопутствующих заболеваний, возраст и массу тела. Следует помнить, что интенсивная физическая нагрузка способствует увеличению потребления глюкозы мышцами и гликогенолизу, поэтому за счет многих механизмов может сопровождаться как снижением гликемии (наиболее частый вариант), так и гипергликемией. Это требует контроля гликемии и адаптации глюкозоснижающей терапии ко времени и продолжительности физической активности. Пациент должен быть предупрежден о риске гипогликемии и обучен методам ее предупреждения и коррекции.

При рекомендации физической нагрузки нужно руководствоваться правилом выбора. Наиболее универсальными подходящими видами физической активности для людей с СД2 являются ходьба, плавание и езда на велосипеде легкой или умеренной интенсивности. Поглощение глюкозы мышцами сохраняется на высоком уровне в течение 48 часов после физической нагрузки. Поэтому ежедневных прогулок быстрым шагом в течение 20–30 минут достаточно для увеличения чувствительности к инсулину.

Для тех, кто только начинает заниматься с нуля, продолжительность занятий должна возрастать постепенно, с 5–10 до 45–60 минут в день. В одиночку систематические занятия под силу не каждому, поэтому, если имеется такая возможность, полезно включиться в группу. Рекомендуемая частота пульса — до 50 % от максимальной, или пульс не должен превышать 110 ударов в минуту, по крайней мере на начальном этапе программы физического оздоровления.

При лечении пациентов с СД2 и развившейся нефропатией пероральными глюкозоснижающими препаратами необходимо учитывать их фармакодинамику, все пути их выведения, включая экскрецию почками, и нефропротективные эффекты. Далее представлены группы препаратов, которые применяются в нашей стране и имеют соответствующую регистрацию, а также инсулинотерапия. Выделены следующие группы:

1. Группа бигуанидов: включает один из основных препаратов, назначаемых пациентам с СД2, — метформин. Это агонист инсулиновых рецепторов, который ингибирует глюконеогенез и стимулирует утилизацию глюкозы периферическими тканями, снижает реабсорбцию глюкозы из желудочно-кишечного тракта. К его побочным эффектам относятся тошнота, металлический привкус во рту, диарея и лактатный ацидоз.

Режим дозирования: 500 мг – 2,5 г в сутки, разделенные в 3 приема, при СКФ ниже 60–45 мл/мин — 1,5 г/сут; при СКФ 45–30 мл/мин — 850 мг/сут, а при СКФ менее 30 появляются показания для отмены препарата. Его следует отменить на несколько дней перед рентгеноконтрастными исследованиями, хирургическими манипуляциями и операциями, а также при беременности. Длительное использование метформина сопровождается развитием дефицита витамина В₁₂, что имеет принципиальное значение для пациентов с ХБП С4 и усугублением анемии.

2. Препараты сульфонилмочевины. В настоящее время используются производные сульфонилмочевины 2-го поколения (глибенкламид, гликлазид, глипизид, глимепирид, гликвидон). Механизм действия: стимуляция секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Препараты в основном метаболизируются печенью, однако в небольшом количестве экскрегируются почками. Поскольку механизм действия связан с повышением секреции инсулина, эти средства могут вызывать гипогликемические эпизоды.

В табл. 9 приведены критерии возможностей использования производных сульфонилмочевины при прогрессировании ХБП.

Таблица 9

Возможности применения производных сульфонилмочевины

Лекарственное средство	Использование разрешено при ХБП
Глибенкламид	С 1–2
Гликлазид, гликвидон, глимепирид	С 1–4

3. Инкретин-модифицирующие препараты. К ним относятся синтетические агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Суммарные эффекты resultируются в снижение гликемии и массы тела, что имеет важное значение при СД2, в большинстве случаев являющемся следствием развития висцерального ожирения и ИР. Указанные эффекты позволяют удовлетворить потребность в инсулине на 40–50 %. Кроме того, доказано наличие ряда плейотропных эффектов, включающих снижение аппетита, улучшение функции миокарда, увеличение выделения воды и натрия, снижение АД.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — к ним относятся ситаглиптин, видаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и др. Ингибирование ДПП-4 обеспечивает блокаду деградации эндогенного ГПП-1 и сохранение его биологических эффектов, в первую очередь — стимуляцию секреции инсулина строго после приема пищи. ИДПП-4 метаболизируются печенью, но выводятся почками. Все представители иДПП-4 могут использоваться при любой стадии ХБП, но дозы видаглиптина и ситаглиптина должны быть снижены на 50 % при ХБП С4–5.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Эксенатид, ликсенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид оказывают влияние на рецепторы ГПП-1, локализованные в различных органах и тканях, модулируя эффекты эндогенного ГПП-1: глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой, реализуемой при попадании пищи в желудочно-кишечный тракт; подавления секреции глюкагона, замедления опорожнения желудка, снижения аппетита и усиления чувства насыщения. Стимуляция эндогенной секреции инсулина пищей выгодно отличает их от препаратов инсулина, так как не требует от пациентов четкой привязки приемов пищи к фармакокинетике инсулина. Основные преимущества этого класса препаратов: уменьшение риска гипогликемических эпизодов, снижение массы тела и откладывание инициации инсулинотерапии или других видов глюкозоснижающей терапии, снижение кардиоваскулярных рисков, нефропротективное влияние. Наиболее выраженным побочным эффектом является диспепсия (тошнота и рвота), особенно в начале лечения. Противоречивыми остаются опасения относительно повышенного риска развития панкреатита. АР ГПП-1 варьируют по продолжительности действия (максимальная — до недели), переносимости, влиянию на массу тела, хотя классовые эффекты сохраняются. Нефропротективный эффект АР ГПП-1 выходит за рамки их глюкозоснижающего действия и обусловлен улучшением функции эндотелия, снижением воспаления, агрегации тромбоцитов, уменьшением пролиферации гладких мышц, улучшением стабильности бляшки и повышением кровотока. Кроме того, АР ГПП-1 оказывают прямое влияние на NHE3 (натрий-водородный обменник 3) на апикальной мембране эпителия и вызывают снижение реабсорбции натрия.

4. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

ИНГКТ-2 оказывают действие в проксимальных канальцах почки, ингибируя реабсорбцию глюкозы через натрий-глюкозный котранспортер-2, который определяет реабсорбцию 90 % глюкозы. Его ингибция сопровождается значимым увеличением глюкозурии и снижением пула глюкозы крови, независимого от секреции инсулина, уменьшением глюкозотоксичности, повышением чувствительности к инсулину.

ИНГКТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, эмпаглифлозин и др.) обеспечивают снижение гликемии при низком риске гипогликемий, снижение массы тела, снижение АД, повышение экскреции мочевой кислоты, кардиопротективные и нефропротективные влияния. Главный побочный эффект — повышение риска урогенитальных инфекций и кандидозов, особенно у женщин. Эмпаглифлозин противопоказан при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², а дапаглифлозин — менее 25 мл/мин/1,73 м².

При СД уменьшается доставка натрия к macula densa, что приводит к аферентной вазодилатации артериол и гиперфльтрации. ИНГКТ-2 ингибируют

реабсорбцию натрия и глюкозы, что приводит к усилению дистальной доставки натрия к плотному пятну, усилению тубулогломерулярной связи и повышению СКФ, что объясняет их нефропротективное действие.

5. Инсулинотерапия. Длительное течение СД2 сопровождается угнетением инсулиновой секреции, что требует инициации инсулинотерапии. С другой стороны, снижение функции почек и другая сопутствующая патология являются факторами, лимитирующими использование вышеуказанных неинсулиновых препаратов. Инсулинотерапия может использоваться в виде монотерапии или в комбинации с другими глюкозоснижающими средствами.

Снижение СКФ сопровождается уменьшением клиренса инсулина, что определяет снижение потребности в инсулине или старт с минимальных доз при необходимости инициации инсулинотерапии.

Таким образом, следует отметить, что многие из лекарственных гипогликемизирующих препаратов на фоне поражения почек диффузным нефросклерозом становятся опасными своими повреждающими токсическими свойствами, а также вызывают опасную гипогликемию. В этой связи требуется обязательный гликемический контроль (HbA1c и гликемии) и мониторинг состояния экскреторной функции почек по рСКФ.

Рекомендации KDIGO 2022 г. по лечению ДБП полностью соотносятся с современными представлениями о лечении СД и базируются не только на понимании противопоказаний для использования глюкозоснижающих препаратов, но и на учете их нефропротективного действия. В то же время эти рекомендации определяют потенциальную последовательность выбора препаратов и указывают на обоснованность использования подхода, направленного на снижение процессов фиброза посредством использования стероидных и нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон, финеренон, эсаксеренон).

На рис. 9 в форме пирамиды показано общее направление лечения пациентов с ДБП. Так, базовая терапия СД2 включает изменение образа жизни, о чем подробно говорилось ранее. Затем следует основной этап — коррекция гликемии доступными лекарственными препаратами в виде монотерапии или различных сочетаний. Третий этап — лечение сопутствующих заболеваний и осложнений СД. Естественно, эти мероприятия осуществляются не последовательно одно за другим, а одновременно, в комплексе, что и приносит успех в лечении.

В рекомендациях KDIGO представлен и пошаговый алгоритм выбора тактики лечения ДБП в виде схемы (рис. 10), которой удобно пользоваться при динамическом контроле течения поражения почек при СД.



Рис. 9. Общая стратегия лечебных мероприятий при диабетической нефропатии

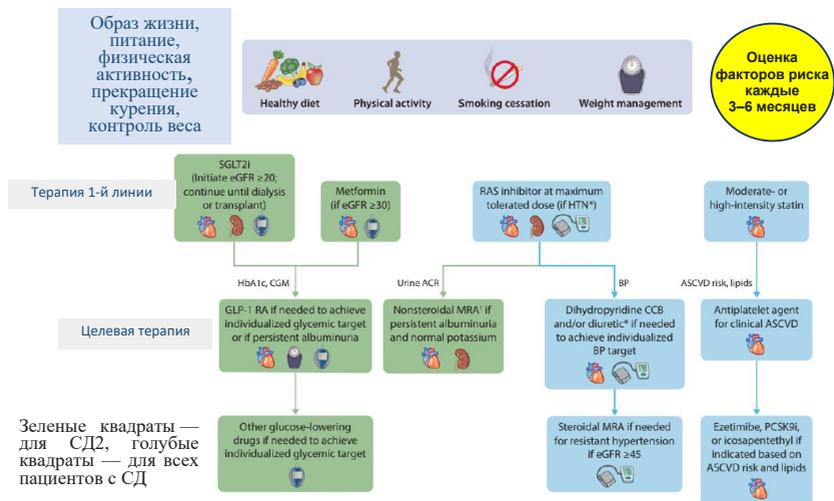


Рис. 10. Алгоритм выбора протокола лечения ДБП в зависимости от типа патологии, некоторых клинических и лабораторных показателей

Первой линией антигипергликемической терапии у пациентов с СД2 и ХБП, у которых $\text{pСКФ} > 30$ мл/мин, являются иНГКТ-2 и метформин. Если лечение метформином у пациентов продолжается более 4 лет, необходимо ежегодно оценивать уровень витамина B_{12} в крови во избежание его дефицита и, как указывалось ранее, усугубления анемии, а также нейропатий и когнитивных потерь.

Обоснование назначения: у пациентов с СД2 и ХБП увеличен риск развития сердечно-сосудистых событий и нарастания уремии. В нескольких последних рандомизированных контролируемых исследованиях показан профилактический эффект относительно развития этих осложнений после начала приема иНГКТ-2. Препараты группы иНГКТ-2 (глифлозины) показали себя безопасными при ХБП. Они рекомендуются пациентам для кардио- и нефропротекции у лиц с СД2 для усиления эффекта других лекарственных средств. В табл. 10 приводятся рекомендации по дозированию глифлозинов в зависимости от функции почек.

Таблица 10

Дозировки глифлозинов в зависимости от СКФ

иНГКТ-2	Доза	Дозирование в зависимости от СКФ (мл/мин/1,73 м²)
Дапаглифлозин	5–10 мг/сут	> 25
Эмпаглифлозин	10–25 мг/сут	> 30 > 20 при наличии СН и сниженной ФВ
Канаглифлозин	100–300 мг/сут	> 30

Лечение иНГКТ-2 не назначается пациентам с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². Если же на фоне проводимого лечения рСКФ начинает снижаться ниже 30 мл/мин, то это не является основанием для прекращения этой терапии, за исключением непереносимости иНГКТ-2 в начале ПЗТ. В то же время следует понимать, что в этой ситуации глюкозоснижающий эффект минимизируется или исчезает, что требует коррекции терапии.

На рис. 11 приведена рекомендуемая последовательность использования глюкозоснижающих препаратов. АР ГПП-1 являются препаратами второго выбора, несмотря на сравнимые нефропротективные свойства, что обусловлено их высокой стоимостью и ограниченной доступностью.

ИДПП-4, несмотря на то что могут использоваться на любой стадии ХБП, не продемонстрировали нефропротективных эффектов, что обусловило их использование в качестве препаратов третьей линии наряду с другими глюкозоснижающими препаратами.

В табл. 11 представлены особенности применения сахароснижающих препаратов у пациентов с СД2 с нарушением функции почек, этой информацией удобно пользоваться при динамическом лечении пациентов.

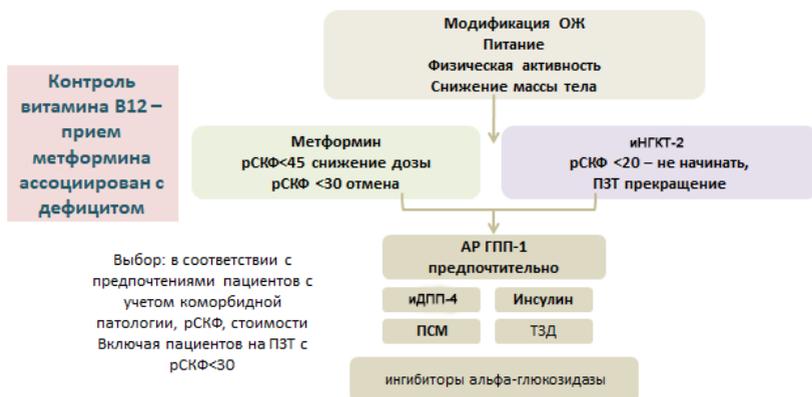


Рис. 11. Последовательность назначения сахароснижающих препаратов

Таблица 11

Применение пероральных сахароснижающих препаратов на стадиях ХБП

Препарат	Применение у пациентов с ХБП 3-й стадии
Метформин	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин
Глибенкламид	Не рекомендуется при СКФ < 60 мл/мин
Глимепирид	Требуется коррекция дозы при СКФ < 60 мл/мин
Гликлазид	Требуется коррекция дозы при СКФ < 15 мл/мин
Гликвидон	Коррекция дозы не требуется
Акарбоза	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин
Ситаглиптин	Коррекция дозы при СКФ < 30 мл/мин; ¼ дозы (25 мг) при СКФ < 50 мл/мин — ½ дозы (50 мг)
Вилдаглиптин	Коррекция дозы при СКФ < 15 мл/мин (½ дозы — 50 мг)
Саксаглиптин	Коррекция дозы при СКФ < 50 мл/мин (½ дозы — 2,5 мг)
Линаглиптин	Коррекция дозы не требуется
Лираглутид	Противопоказан при СКФ < 60 мл/мин
Эксенатид	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин

Коррекция гемодинамических нарушений и АГ у пациентов с СД и ХБП. Снижение повышенного АД до нормального уровня является одним из главных направлений лечения пациентов с СД. Целевым уровнем систолического АД считается величина менее 140 мм рт. ст., а диастолического — менее 85 мм рт. ст. Более низкие значения систолического АД могут встречаться у пациентов с массивной протеинурией, у которых польза от кратковременного ренопротективного эффекта превышает потенциальные риски быстрого нефросклероза. В любом случае антигипертензивная терапия должна быть

индивидуализирована, а снижения систолического АД ниже 120 мм рт. ст. и диастолического ниже 70 мм рт. ст. следует избегать.

Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией диабетической нефропатии являются препараты, блокирующие ренин-ангиотезин-альдостероновую систему (РААС): иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Назначение этих препаратов рекомендуют не только при повышении АД, но и при появлении МАУ без АГ. Целесообразность использования блокаторов РААС определяется их влиянием на ангиотензин II, вызывающий констрикцию выносящей артериолы клубочка, что снижает внутр клубочковую гипертензию и гиперфильтрацию. Клинический эффект от назначения блокаторов РААС следует определять по снижению АД и уменьшению потери белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

ИАПФ и БРА обычно не рекомендуются для первичной профилактики ДБП у пациентов с СД и нормальным АД, у которых экскреция альбумина не превышает 30 мг/сут. По современным представлениям, при наличии МАУ не рекомендуется комбинация двух блокаторов РААС, несмотря на потенциальную эффективность в снижении потери белка. Это обусловлено усугублением риска гиперкалиемии, наличие которой характерно для пациентов с ХБП. Использование блокаторов РААС требует внимания в связи с потенциальным влиянием на уровни креатинина и калия, что определило предложение KDIGO алгоритма наблюдения, приведенного на рис. 12. Следует понимать, что иАПФ и БРА обладают классовым эффектом, а доказательства преимуществ использования отдельных лекарственных средств отсутствуют.



Рис. 12. Профилактика гиперкалиемии при лечении АГ

Второй линией гипотензивной терапии являются салуретики. Однако тиазидовые диуретики в дозе свыше 25 мг/сут не рекомендуется назначать при СД. Они обладают диабетогенным эффектом, связанным с их калийвыводящим действием, что приводит к потере внутриклеточного и внеклеточного калия в β -клетках поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина. С другой стороны, тиазидоподобный диуретик индапамид благодаря минимальному калийвыводящему действию не оказывает диабетогенного эффекта и безопасен у пациентов с высоким риском развития СД. Его целесообразно применять при диабетической нефропатии, но при СКФ свыше 50 мл/мин, а при более низких значениях СКФ показано назначение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид). У пациентов с СД2, использующих иНГКТ-2, следует учитывать их диуретический потенциал и корректировать дозу диуретиков.

Научные исследования по использованию антагонистов кальция у пациентов с АГ подтвердили их метаболическую нейтральность, в том числе их влияние на углеводный и липидный обмен, что дает возможность их широкого применения у лиц с СД.

Дигидроперидиновые антагонисты кальция (нифедипин, фелодипин) в качестве монотерапии не следует назначать ввиду их неблагоприятного влияния на клубочковый кровоток, однако они могут применяться в комбинации с иАПФ/БРА для усиления антигипертензивного эффекта. Напротив, антипротеинурический эффект может быть усилен при сочетании недигидроперидиновых антагонистов кальция с блокаторами РААС. Для коррекции тяжелой АГ рекомендовано назначать препарат III поколения кальциевых блокаторов лерканидипин как в чистом виде, так и в комбинированных формах.

В качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать β -блокаторы, α -блокаторы и препараты центрального действия. Все метаболические эффекты β -блокаторов связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов и в меньшей степени выражены у селективных препаратов этой группы. Однако селективность носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β_1 -селективных средств.

Практика показывает, что у многих пациентов с ДБП использование вышеперечисленных препаратов в разном сочетании не предотвращает или не снижает альбуминурию/протеинурию. В связи с этим определенным интерес вызывает препарат сулодексид, содержащий смесь глюкозаминогликанов, которые обеспечивают восстановление электрического барьера почечного фильтра и оказывают ренопротекторное действие. Он назначается в дозе 200 мг/сут курсами до 3–4 мес. и снижает потерю альбумина у многих пациентов с СД. Помимо ренопротективного эффекта препарат обладает антитромботическим и антиагрегантным действием, улучшая гемодинамику в микроциркуляторном русле, а также способствует снижению липидов плазмы

путем активации липопротеиназы. В то же время доказательная база не позволила экспертам KDIGO внести его в рекомендации.

В специальных случаях могут быть использованы антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые оказывают комплементарный гипотензивный эффект и способствуют уменьшению проявлений воспаления и фиброза.

Влияние на воспаление и фиброз оказывают стероидные и нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов (нсАМР). Блокада альдостерона обеспечивает влияние:

- на клубочковый и канальцевый склероз независимо от ангиотензина II (уменьшение продукции коллагена, сывороточного амилоида А, соединительнотканного фактора роста, ингибирование экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ингибитора активатора плазминогена-1, инфильтрации макрофагов);

- улучшение функции почек посредством влияния на АГ, маркеры воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, фактор некроза опухоли и интерлейкины) и оксидативный стресс;

- восстановление активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и увеличение глутатиона, НАДФ, что снижает выраженность оксидативного стресса [14].

Классические стероидные АМР (спиронолактон, эплеренон) доказали свою значимость в клинической практике благодаря антигипертензивному эффекту при резистентных формах АГ и в лечении сердечной недостаточности. Однако выраженность побочных эффектов (гиперкалиемия, развитие гинекомастии, нарушений либидо и потенции у мужчин и прорывных менструальных кровотечений у женщин), обусловленных отсутствием селективности действия, ограничивает их использование. Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при рСКФ менее 30 мл/мин, особенно в комбинации с блокатором РААС. При недостаточной эффективности блокаторов РААС антипротеинурический эффект может быть усилен назначением недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Препараты этой группы показаны всем больным, имеющим симптомы хронической сердечной недостаточности II–IV ФК и фракцию выброса левого желудочка $\leq 35\%$.

В настоящее время появилось новое поколение модуляторов минералокортикоидных рецепторов с нестероидной структурой (нсАМР), которые обладают более выраженной селективностью по отношению к рецепторам альдостерона и не оказывают влияния на рецепторы андрогенов и прогестерона.

Известным препаратом этой группы является финеренон — производное дигидропиридина. Недавние исследования показали, что финеренон обеспечивает ренопротекторные влияния, оказывает антипротеинурический эффект, ингибирует транскрипцию провоспалительных и профибротических

генов в клетках различных тканей. При этом позитивные эффекты финеренона сопровождаются более низким риском развития гиперкалиемии в сравнении со спиронолактоном. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY) [15] продемонстрированы кардио- и нефропротективные свойства финеренона. Доказано, что финеренон снижает соотношение альбумина и креатинина в моче и слабо влияет на уровень калия в сыворотке крови, обеспечивая снижение рСКФ. Препарат в дозе 10 или 20 мг назначается один раз в сутки пациентам с СД2.

Основной проблемой безопасности использования нсАМР была гиперкалиемия, которая чаще наблюдалась при применении финеренона, чем плацебо (14 % против 6,9 %). Однако совокупная частота прекращения лечения финереноном из-за развившейся гиперкалиемии была низкой и составила 1,7 % против 0,6 % в группе плацебо [16]. Более того, иНГКТ-2 могут снижать риск гиперкалиемии у этой категории пациентов, что позволяет расценивать эффекты нсАМР и иНГКТ-2 как комплементарные. В то же время контроль уровня калия при использовании стероидных и нестероидных АМР и ингибиторов РААС является обязательным.

Тактика ведения пациентов, получающих нсАМР финеренон, в зависимости от уровня сывороточного калия, предложенная KDIGO, приведена в табл. 12.

Таблица 12

Тактика назначения финеренона в зависимости от уровня калия в сыворотке крови

K⁺ менее 4,8 ммоль/л	K⁺ 4,9–5,5 ммоль/л	K⁺ более 5,5 ммоль/л
Инициировать финеренон 10 мг/сут при СКФ < 60. 20 мг/сут — при СКФ ≥ 60. Контроль K ⁺ через 1 мес. от начала терапии и далее 1 раз в 4 мес. Увеличить дозу до 20 мг/сут (при исходной дозе 10 мг/сут). Продолжить 10 мг/сут, если была гиперкалиемия или сейчас K ⁺ ≤ 5,0 ммоль/л	Продолжить финеренон 10 или 20 мг/сут. Мониторинг K ⁺ каждые 4 мес.	Продолжить финеренон. Рассмотреть диету и исключить лекарства, поддерживающие гиперкалиемию. Рассмотреть реинициацию, если K ⁺ ≤ 5,0 ммоль/л

Лечение нарушений липидного обмена при ДБП. Нарушения метаболизма глюкозы практически всегда ведут к расстройству липидного обмена, связанному с изменениями в составе и количестве липопротеинов. Липидные нарушения при СД — следствие ИР и дефекта секреции инсулина. Для СД2

атерогенный (соотношение между количествами фракций холестерина) липидный профиль характеризуется как количественными, так и качественными изменениями липопротеидов: увеличением триглицеридов, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличением фракции ЛПНП.

Клиническая картина липидных нарушений при СД неспецифична. В большинстве случаев дислипидемия является компонентом метаболического синдрома и дополнительно сочетается со следующими проявлениями:

– поражениями кожи — образованиями желтого цвета на верхней части лица, в области глаз и лба, на конечностях или на всем теле, наблюдающимися при тяжелой гипертриглицеридемии;

– сосудистыми нарушениями — поражениями стенок сосудов в виде микро- и макроангиопатии, ведущими к нарушению кровообращения.

Коррекция нарушений липидного обмена при СД проводится с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий, особенно опасных на фоне поражения почек. Для пациентов с СД рекомендуется поддерживать уровень ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л, менее 1,8 ммоль/л — у лиц с высоким кардиоваскулярным риском, менее 1,4 ммоль/л — у лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском. Важным моментом является следующее положение: у лиц, начавших диализотерапию, не рекомендуется назначать липолитическую терапию при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для ее применения.

Статины и их комбинация с эзетимибом являются методом выбора, снижая общий холестерин, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ < 30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозы других статинов необходимо снижать в 2–3 раза.

Очевидно, что только совместные усилия ученых, эндокринологов и нефрологов, учитывающих новые лекарственные возможности и появление современных технических средств для искусственного очищения крови, открывают перспективы для сохранения полноценной жизни большой группы лиц с ДБП.

ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Наступление конечной (терминальной) стадии ХБП любой этиологии означает неминуемую смерть пациента от уремической интоксикации, если не применяются методы так называемой ПЗТ, к которым относятся гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

Ранее были приведены данные эпидемиологических исследований по частоте различных поражений почек, приводящих к терминальной стадии

ХБП. Последние десятилетия показали, что на лидирующие позиции по причинам наступления тяжелой уремии вышли вторичные нефропатии и СД среди них занимает первое место.

В подтверждение этого на рис. 13 представлены данные нефрологических служб некоторых зарубежных стран, свидетельствующие о таком положении. Из него видно, что диабетическая нефропатия — основная причина конечной стадии ХБП в западных странах. В США, Европе она достигает $\frac{1}{3}$ среди лиц, получающих ПЗТ.

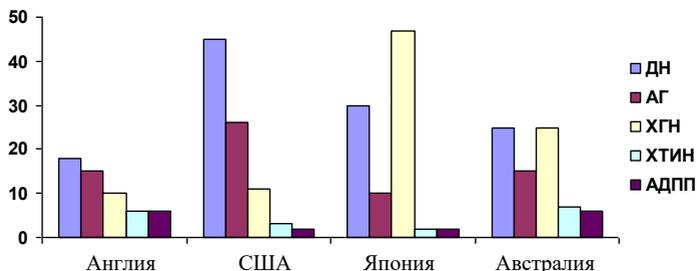


Рис. 13. Причины терминальной стадии ХБП в развитых странах: ДН — диабетическая нефропатия; АГ — артериальная гипертензия; ХТИН — хронический тубулоинтерстициальный нефрит; АДПП — аутосомно-доминантный поликистоз почек

Есть еще одна особенность терминальной стадии ДБП, которая чаще встречается у пациентов с СД2, отражая как частоту всего пула заболевших, так и сложные механизмы развития нефросклероза. Из 462 пациентов с СД, получавших диализотерапию в 2023 г. в Республике Беларусь, у 373 (80,7 %) был СД2, что создавало ряд сложных медицинских проблем, связанных с пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, избыточной массой тела и прочим, о чем будет сказано далее.

Терминальная стадия диабетической нефропатии требует решения ряда организационных вопросов, включающих обеспечение нуждающихся средствами ПЗТ, сложные вопросы коррекции углеводного обмена с возможным переходом от пероральных препаратов на инсулинотерапию, а также лечение тяжелых осложнений (анемия, АГ, ишемия миокарда, нарушения минерального обмена и др.).

Методы диализной терапии у пациентов с ДБП. Существует два основных метода искусственного очищения крови с помощью технических средств, которые применяются для продления жизни пациентов с терминальной стадией ХБП, независимо от этиологического фактора.

Первый из них, наиболее широко распространенный, получил название «гемодиализ». При этом методе кровь поступает в экстракорпоральный

контур кровообращения, далее проходит в специальный фильтр — гемодиализатор, где через полупроницаемую мембрану очищается от токсинов, воды и некоторых электролитов, выходящих из крови в так называемый солевой диализат. Схема такого очищения крови изображена на рис. 14.

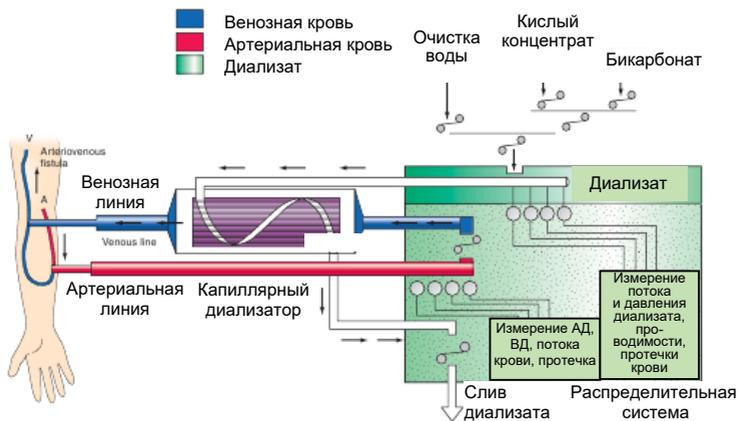


Рис. 14. Схема гемодиализа в аппарате «искусственная почка»

Весь сложный и контролируемый процесс движения и очищения крови осуществляет технический комплекс, получивший название «искусственная почка», основные блоки которого представлены на рис. 15. Современные аппараты для гемодиализа позволяют осуществлять весь процесс детоксикации в заданном режиме с высокой степенью безопасности.

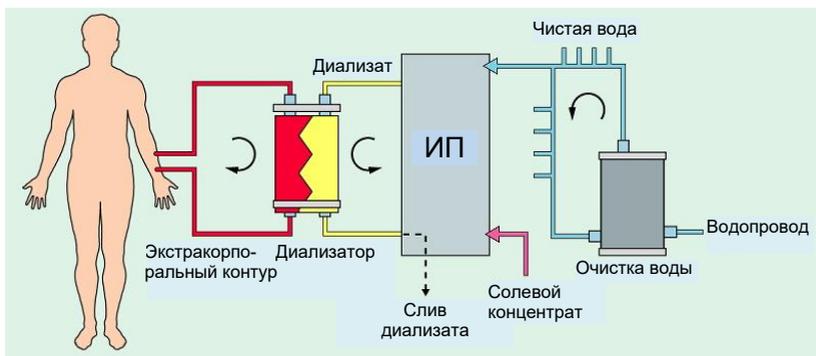


Рис. 15. Принцип работы аппарата «искусственная почка»

В Республике Беларусь во всех 54 отделениях гемодиализа работает 4–5-е поколение аппаратов для гемодиализа ведущих фирм-производителей Европы. На рис. 16 представлены некоторые образцы такой техники.



Аппарат 4008s



Аппарат 5008



Мультифильтрат

Рис. 16. Аппараты для гемодиализа фирмы Fresenius (Германия)

В отечественных отделениях гемодиализа и некоторых отделениях анестезиологии и реанимации страны широко представлена аппаратура немецкой фирмы Fresenius и шведской фирмы Gambro (рис. 17), позволяющая лечить пациентов как с острой, так и с хронической почечной недостаточностью, включая лиц с ДБП.



Аппарат АК-200 Ultra



Аппарат АК-98

Рис. 17. Аппараты для гемодиализа фирмы Gambro (Швеция)

Физиология стандартного гемодиализа включает два основных принципа очищения крови — диффузию и фильтрацию. Первый из них осуществляется путем перемещения низкомолекулярных метаболитов (токсинов) из крови через полупроницаемую мембрану в солевой диализирующий раствор (диализат) благодаря разнице в концентрации. На рис. 18 изображен процесс удаления уремических токсинов, воды и электролитов при обычном сеансе гемодиализа.

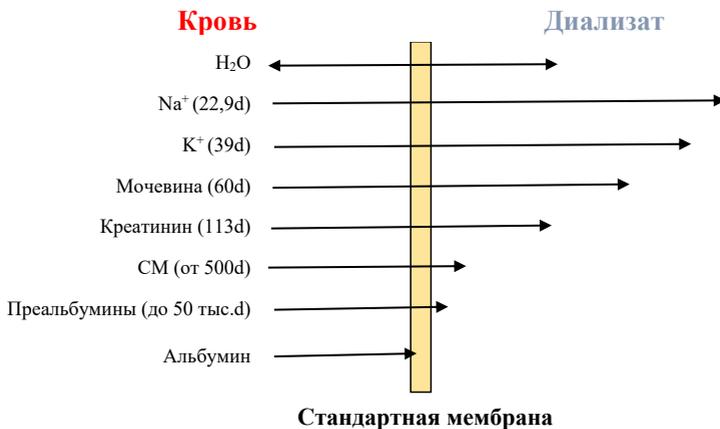


Рис. 18. Принцип диффузии при гемодиализе

Удаление различных метаболитов и электролитов зависит не только от разницы их концентрации по обе стороны мембраны, но и от их молекулярной массы (размера молекулы). Так, низкомолекулярные электролиты свободно проходят через стандартную (низкопоточную) мембрану в сторону их меньшей концентрации. То же касается и мочевины, однако более крупные молекулы креатинина и среднемолекулярных пептидов удаляются из крови заметно медленнее и для получения значимого эффекта требуют более длительного контакта крови и диализата через мембрану.

Удаление избытка воды из циркулирующей крови (ультрафильтрация) при гемодиализе обеспечивается за счет управляемой разницы гидростатического давления между кровью и диализирующим раствором. Чаще всего эта разница создается за счет снижения давления по каналу диализата специальным насосом, встроенным в линию по диализирующему раствору.

У некоторых пациентов, в том числе с ДБП, плохое удаление токсических продуктов обмена ведет к поддержанию в организме повышенных концентраций ряда токсинов и сохранению так называемого состояния

субуремии, ухудшающего общий статус пациента и создающего условия для развития различных осложнений.

Для повышения эффективности внепочечного очищения крови (ВОК) у пациентов с ХБП все шире стали использовать высокопоточные (высокопроницаемые) синтетические мембраны, которыми стали оснащаться обычные гемодиализаторы, повышающие эффекты коротких прерывистых сеансов гемодиализа.

Более того, благодаря разработке новых технических средств и использованию высокопоточных мембран появился новый метод очищения крови, который получил название «гемофильтрация», его принцип изображен на рис. 19.

При этом методе ВОК удаление метаболитов и электролитов проходит по принципу конвекции, быстрый поток крови и крупные поры диализной мембраны сопровождаются удалением большого объема жидкости из русла циркуляции вместе с водорастворимыми метаболитами. Пустой канал в гемофильтре заполняется этой жидкостью, которая называется «фильтрат».

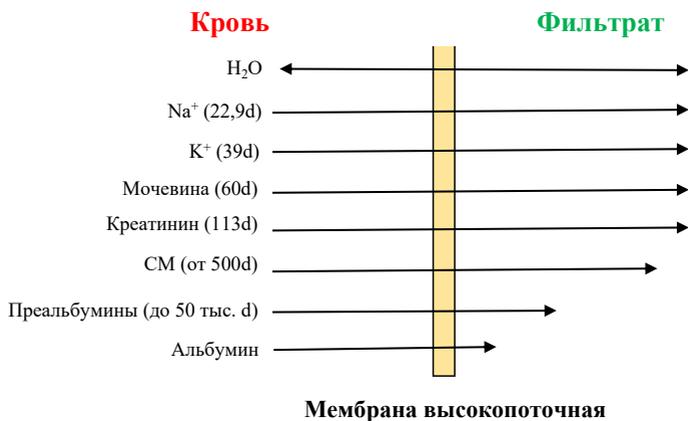


Рис. 19. Принцип гемофильтрации при очищении крови

За один кратковременный (3–4-часовой) сеанс гемофильтрации по заданной программе может удаляться до 30–40 л воды с токсинами, что, естественно, требует восполнения, которое осуществляется специальными солевыми растворами, вводимыми в кровопроводящие магистрали как извне, так и самим аппаратом в режиме онлайн.

При гемофильтрации через высокопроницаемую мембрану хорошо удаляются крупные токсические молекулы, не связанные с белком, а малые токсины, такие как мочевины и креатинин, извлекаются из крови в меньшей пропорции. Это послужило основанием для разработки еще одного метода ВОК, объединившего два принципа детоксикации — диффузию и конвекцию. Метод осуществляется путем включения контура диализирующего раствора, который вместе с фильтратом заполняет пространство по другую сторону мембраны. Метод называется «гемодиофильтрация» и получил широкое распространение в мире для лечения пациентов с острым повреждением почек и ХБП. Для его реализации требуются специальная аппаратура и расходные материалы.

Режимы диализной терапии у пациентов с ХБП. В зависимости от причин, выраженности и сопутствующих осложнений острой или хронической почечной недостаточности, включая ДБП, применяется несколько режимов и методов ВОК. Основными среди них являются:

- прерывистые — методы ВОК с помощью технических средств продолжительностью сеанса от 2 до 6 часов и частотой от 2 до 6 раз в неделю;
- продленные — методы ВОК с помощью аппарата «искусственная почка» в течение 6–8–12–16 часов 2–3 раза в неделю и чаще;
- непрерывные — очищение крови техническими средствами длительностью свыше 16–24 часов несколько раз в неделю в зависимости от клинической ситуации.

Важной характеристикой применения этих режимов служат особенности выбора потоков крови и диализата, проходящих через диализатор (гемодиофильтр). Так, при прерывистых методах максимальный поток крови может достигать 400 мл/мин, а диализата — до 800 мл/мин. При продленных и непрерывных режимах поток крови составляет 120–150 мл/мин, диализата — 20–50 мл/мин, реинфузата — до 120 мл/мин в зависимости от заданной программы.

Все три метода ВОК — гемодиализ, гемофильтрация и гемодиофильтрация — могут применяться с указанными временными и гидродинамическими режимами, каждый из которых имеет определенные преимущества и ограничения.

У большинства пациентов с СД, как, впрочем, и с другими заболеваниями, используется режим так называемого стандартного прерывистого диализа, включающего работу любого типа аппарата «искусственная почка» с кровопроводящими магистралями, капиллярного диализатора с низкочастотной мембраной и рабочей поверхностью 0,8–2,0 м², с максимальными скоростями потоков крови и диализата 3 раза в неделю и продолжительностью 4 часа (так называемый золотой стандарт).

С другой стороны, длительное течение СД, особенно СД2, с его многочисленными осложнениями, включая нарушения минерального обмена, ангиопатии, атеросклероз, ведет к поражению сосудистой системы с потерей активности гладкомышечных клеток, кальцификацией стенок и нарушением тонуса крупных и мелких сосудов.

У таких пациентов интенсивные короткие (прерывистые) сеансы гемодиализа на низкопоточных мембранах могут сопровождаться резким и опасным падением АД, требующим прекращения сеанса ВОК. Причины этого частого осложнения связаны со следующими моментами.

Быстрое удаление жидкости (2 л и более) из сосудистого русла, как и снижение концентрации осмотически активных мочевины и натрия, не сопровождается сужением сосудов, а акселерация сердечных сокращений не успевает поддерживать органный кровоток и микроциркуляцию. АД резко снижается и создает угрозу для жизни пациента. Применение вазопресорных лекарственных препаратов малоэффективно, не всегда обеспечивает стабилизацию АД и возможность продолжения сеанса гемодиализа. Из-за недостаточной (сокращенной) дозы диализотерапии постепенно нарастает азотемия и состояние пациента ухудшается.

Одним из вариантов продолжения ВОК у пациентов, склонных к частым эпизодам артериальной гипотензии, является переход на более короткие, но частые сеансы диализа, например, по 2–3 часа 4–6 раз в неделю. Другим возможным подходом служит начало продленных медленнопоточных режимов, когда удаление уремических токсинов и воды происходит постепенно и организм успевает адаптироваться к такому более физиологичному процессу детоксикации.

У других пациентов с плохой переносимостью стандартных режимов гемодиализа можно рекомендовать использовать метод гемодифльтрации как в прерывистом, так и в продленном режиме. Благоприятный для центральной гемодинамики эффект при этом связывается, во-первых, с удалением более широкого спектра токсинов, а во-вторых, с реинфузией солевого раствора непосредственно в циркуляторное русло, которое за счет пополнения объема и натрия поддерживает исходный тонус сосудов без колебания АД.

Колебания АД при различных методах внепочечного очищения крови представлены на рис. 20, который может ориентировать специалистов на индивидуальный выбор методики и режима лечения в зависимости от уровня интоксикации и переносимости процедуры.

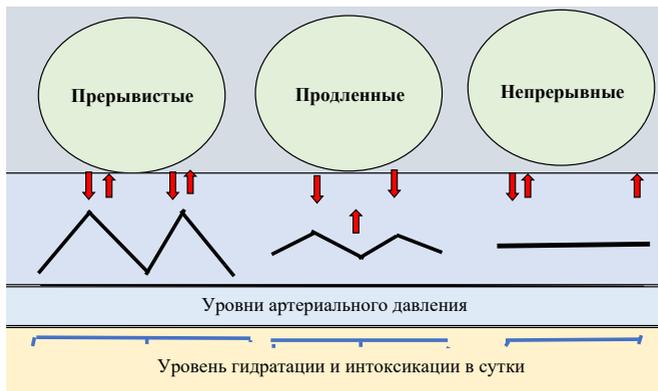


Рис. 20. Состояние центральной гемодинамики во время различных методов очищения крови

Особенности подготовки и проведения сеанса гемодиализа у пациентов с ДБП. Пациенты с ДБП представляют особую группу, у которой требуется решать многие сложные медицинские проблемы, не встречающиеся у больных с первичными нефропатиями.

Во-первых, длительно существующая системная патология, как правило, ведет к изменениям во всех других органах, в связи с чем обычно рекомендуется более раннее начало ВОК, например, при снижении СКФ ниже 20 мл/мин. Другой, более серьезной медицинской проблемой является сложность создания обычного сосудистого доступа для подключения аппарата «искусственная почка». Длительно существующая микро- и макроангиопатия приводит к изменениям стенок мелких артерий и сужению их просвета, что часто не позволяет формировать типичные артериовенозные фистулы в дистальном отделе верхних конечностей.

В таких случаях вынуждены использовать так называемые проксимальные фистулы, формирующиеся в зоне кубитальной ямки, где проходят более крупные сосуды с сохраненным просветом. Однако проведение сеансов гемодиализа на таких доступах сопровождается высоким процентом рециркуляции из-за малого расстояния между иглами для забора и возврата крови в сосудистое русло. При этом аппарат чистит уже очищенную кровь, что малоэффективно. Для достижения достаточной дозы диализотерапии в таких случаях приходится увеличивать сроки сеанса гемодиализа или вводить дополнительные сеансы в неделю.

В качестве одного из вариантов создания эффективного сосудистого доступа у пациентов с СД можно рассматривать имплантацию аутовенозного трансплантата, взятого из голени, или помещение на предплечье

синтетического протеза (рис. 21). В последнее время у нас в стране начали использовать для этих целей консервированные аллогенные вены, получаемые у умерших доноров органов.

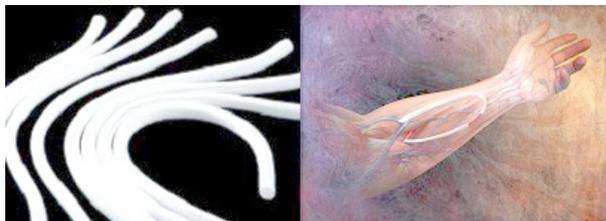


Рис. 21. Синтетические сосудистые протезы и подкожное размещение протеза на сосуды предплечья для гемодиализа

Такие доступы позволяют улучшать результаты диализной терапии и снижать частоту осложнений длительной субуремии. При невозможности использования и такого сосудистого доступа единственной возможностью сохранения жизни пациента остаются продолжение диализа на манжетных (перманентных) катетерах или перевод пациента на постоянный перитонеальный диализ, о котором пойдет речь далее.

Актуальной, не до конца решенной проблемой обеспечения гемодиализа у лиц с СД является поддержание стабильной гликемии как во время процедуры, так и в междиализный период. У многих пациентов с диабетической нефропатией индивидуальный контроль гликемии затруднен. Во время сеанса гемодиализа как на низкопоточной, так и — особенно — на высокопоточной мембране диализаторов за 4 часа теряется до 100 г глюкозы, что может привести к внезапно развивающейся гипогликемии и угрозе отека головного мозга. У таких пациентов раньше требовалось предотвращать это осложнение путем постоянного внутривенного введения 5%-ного раствора глюкозы в течение всего сеанса гемодиализа. В настоящее время промышленность наладила выпуск концентрата диализирующего раствора, содержащего глюкозу в разных концентрациях, и проведение гемодиализа стало относительно безопасным.

Существуют определенные сложности и с поддержанием стабильного уровня глюкозы в междиализный промежуток. Допускается ее уровень 8–12 ммоль/л, а оптимальным считается 6–9 ммоль/л. В табл. 13 представлены рекомендации ведущих российских специалистов (В. М. Шестанова и соавт., 2004) по дозированию инсулина у пациентов с СД на диализотерапии.

Как уже говорилось ранее, наиболее точным методом оценки долгосрочной компенсации углеводного обмена является уровень HbA1c (при декомпенсации он составляет более 7,5 %). Однако, поскольку HbA1c контролируется 1–2 раза в год и имеет большие погрешности при ХБП С5,

у пациентов, склонных к развитию гипо- или гипергликемии, следует мониторировать уровни гликемии до и после диализа, проводить соответствующую коррекцию доз инсулина и других препаратов.

Таблица 13

Режимы инсулинотерапии у пациентов с СД, получающих программный гемодиализ

Схема	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
1	КИ + СИ	КИ	КИ	СИ
2	КИ	КИ	КИ	КИ
3	КИ + Лантус	КИ	КИ	—
4	КИ	КИ	КИ	гларгин

Примечание. КИ — короткий инсулин (Актрапид НМ, Хумулин Р, Хумалог, НовоРапид); СИ — инсулин среднего действия (Монотард НМ, Протафан, Хумулин Н); гларгин — генно-инженерный человеческий инсулин суточного действия без пиков концентрации в течение суток.

Возможности перитонеального диализа в лечении пациентов с ДБП.

Обычно считается, что постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПД) у лиц с СД является хорошей альтернативой программному гемодиализу. Однако этот эффективный метод ВОК имеет ряд ограничений, препятствующих широкому его использованию при СД. Прежде чем приводить прямые показания для начала и особенности применения ПД у пациентов с СД, следует назвать основные физиологические принципы очищения организма при помощи брюшины, которая является естественной биологической полупроницаемой мембраной.

Брюшина — это серозная мембрана, выстилающая перитонеальную полость (рис. 22). Считается, что площадь ее поверхности примерно соответствует площади поверхности тела и составляет соответственно у взрослых от 1 до 2 м². При этом выделяют висцеральную брюшину, окружающую кишечник и другие внутренние органы, а также париетальную брюшину, выстилающую стенки перитонеальной полости.



Рис. 22. Анатомическая схема брюшной полости

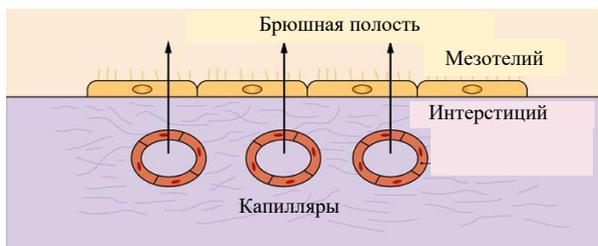
Для того чтобы из крови, циркулирующей в капиллярах стенки брюшины, уремические токсины и вода поступали в брюшную полость, последняя должна быть заполнена низкоосмотическим диализирующим раствором, не содержащим продуктов метаболизма, и насыщенным бикарбонатом, поступающим из брюшной полости в русло циркуляции.

В стенке брюшины имеется три вида пор, обеспечивающих движение молекул с различной массой из крови в диализат и наоборот. Современная трехпоровая модель диффузии метаболитов из капилляров стенки брюшины в диализат позволяет объяснить более высокую проницаемость токсинов при этом методе лечения. Суть объяснения состоит в следующем: наличие малых пор, или ультрапор, обеспечивает прохождение воды из крови (аквапориновые каналы), средние поры или щели между клетками эндотелия обеспечивают прохождение водорастворимых метаболитов и солей малой молекулярной массы, а крупные поры позволяют удалять даже средномолекулярные соединения, включая пептиды, преальбумины и отдельные белковые фракции крови, что нередко приводит к снижению концентрации белка в сыворотке крови больного.

Эта модель дает понимание избирательной потери способности брюшины (после частых эпизодов перитонита) пропускать воду из-за аквапориновых дефектов при сохранении возможности выводить низко- и средномолекулярные метаболиты и наоборот.

Диффузия является решающим фактором для удаления токсинов при ПД и осуществляется по градиенту концентрации, по которому из капилляров брюшины в диализат перемещаются различные метаболиты (рис. 22).

На процесс диффузии влияют следующие факторы: концентрационный градиент, площадь поверхности брюшины, молекулярный вес удаляемых метаболитов и внутреннее сопротивление брюшины (рис. 23).



Ультрафильтрация — второй важный механизм дегидратации — осуществляется вследствие осмотического градиента между относительно гипертоническим диализным раствором и относительно гипотонической кровью

перитонеальных капилляров. Градиент связан в основном с высоким содержанием глюкозы (или другого осмотически активного вещества) в диализате (рис. 24).

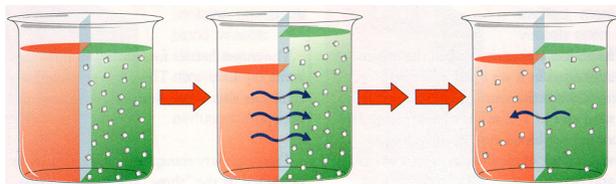


Рис. 24. Ультрафильтрация и абсорбция жидкости при ПД

Технические аспекты ПД у пациентов с ХБП. Для проведения ПД у нефрологических пациентов требуется наличие технических средств и решение ряда медицинских вопросов. Технический аспект ПД касается методов введения диализата в брюшную полость и его удаления из нее. Существует два метода лечения. При первом из них диализирующий раствор вливается в полость брюшины пассивно под влиянием гравитации из контейнера, соединенного магистралью с брюшным катетером, как показано на рис. 25.

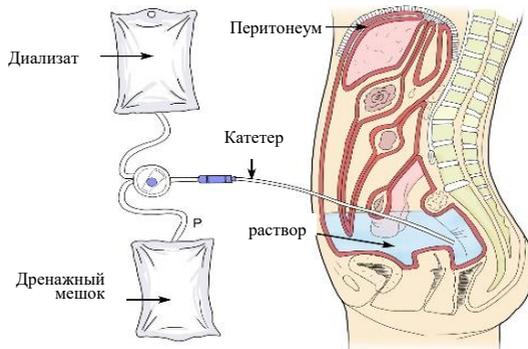


Рис. 25. Заполнение брюшной полости диализатом

После 3–6 часов нахождения диализата в полости брюшины раствор сливается в пустой (дренажный) мешок, расположенный ниже тела пациента (на полу), определяется его объем (вес), оценивается прозрачность, цвет и наличие примесей. Современные расходные системы для ПД на одну смену включают два мешка: один — с раствором, другой — пустой для отработанного диализата (рис. 26, а, б).



a



б

Рис. 26. Система для ПД;

a — комплект контейнеров для ПД; *б* — принцип использования двухмешковой системы для диализа

Важный аспект лечения касается методик дренирования брюшной полости для введения туда диализирующего раствора и его слива после насыщения токсинами и водой. На нынешнем этапе развития нефрологии используются однопросветные катетеры, которые имплантируются в брюшную полость путем лапароцентеза или, чаще, путем лапароскопии под контролем зрения.

На рис. 27 представлены основные виды катетеров, применяющихся для этой цели. Одним из требований к различным типам катетеров является наличие на их поверхности одной или двух дакроновых манжет, которые прочно фиксируют катетеры в подкожном туннеле и препятствуют проникновению инфекции под кожу и в брюшную полость (рис. 28).

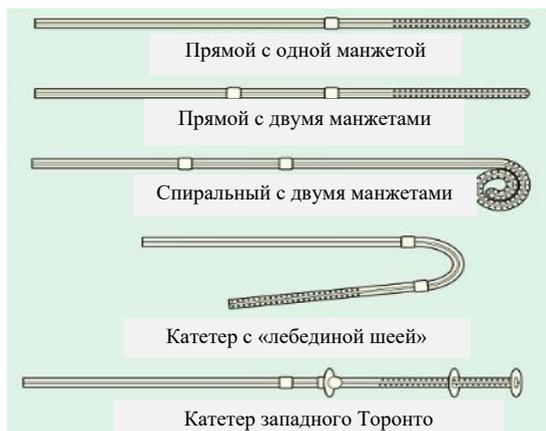


Рис. 27. Основные типы катетеров для ПД



Рис. 28. Внешний вид катетеров в брюшной полости

Современный подход к лечению ПД предполагает обучение самих пациентов или их близких родственников самостоятельно, без медицинского персонала, проводить всю процедуру соединения магистралей с катетером, введение и слив отработанного раствора. Наиболее распространен 4-кратный режим смены раствора в сутки. Весь срок лечения, за исключением короткого вводного периода, пациенты находятся в домашних условиях и сами контролируют и регулируют процесс очищения крови. Этот вариант лечения получил название «постоянный амбулаторный перитонеальный диализ» (ПАПД). Термин «постоянный» в данном варианте предполагает, что диализат постоянно, в течение суток, находится в брюшной полости, за исключением коротких периодов его замены.

Применяется и другой вариант ручной смены раствора. Он называется «интермиттирующий перитонеальный диализ». По этой методике днем

брюшная полость содержит раствор и его меняют 4 раза за 14–16 часов, вечером он сливается, и брюшная полость остается пустой до утра. После этого цикл повторяется и проводится ежедневно.

Другим распространенным методом является автоматический перитонеальный диализ (АПД). Для повышения безопасности процедуры и исключения ошибок при ручной смене раствора разработаны специальные аппараты, получившие название «циклеры», которые по заданной программе проводят циклы смены диализата без участия пациента. Как правило, лечение проводится ночью, во время сна, и заключается в 5–6-кратной смене раствора. Днем брюшная полость либо пуста, либо содержит около 2 л диализата. На рис. 29 представлены схемы такой процедуры.

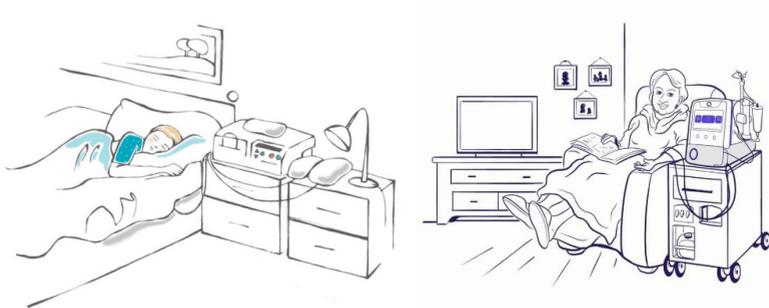


Рис. 29. Варианты АПД

Следующей составной частью ПД являются диализирующие растворы (диализат). Сбалансированные солевые растворы для ПД производятся промышленным способом несколькими зарубежными фирмами (Baxter, Fresenius, Gambro и др.) в пластиковых мешках (контейнеры, пакеты) различного объема — от 0,5 до 3,0 л для постоянного амбулаторного и до 5,0 л — для автоматического ПД.

Концентрация электролитов в диализных растворах мало различается у разных производителей. Одна из стандартных прописей растворов, наиболее часто применяемых в клинической практике, представлена в табл. 14.

Из таблицы видно, что все промышленные растворы содержат различный уровень глюкозы и, следовательно, отличаются разной осмотической активностью, что дает возможность индивидуализировать удаление жидкости из организма. Если в качестве осмотического компонента применяется декстроза, то ее содержание составляет соответственно 1,5; 2,5 и 4,25 %. Приблизительная осмолярность таких растворов — 345, 395 и 484 мосм/л соответственно.

Состав растворов для ПД по сравнению с плазмой крови здорового человека

Компоненты, ммоль/л	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	Плазма
Натрий	132	132	132	135–142
Калий	0–3	0–3	0–3	4–6
Магний	1,5	0,5	0,5	1,1–1,4
Хлор	102	96	95	95–100
Кальций	1,25–1,75	1,75	1,75	2,7–3,3
Лактат	35	40	40	0
Глюкоза	1,36	2,27	3,86	4,2–5,5
pH	5,5	5,5	5,5	7,20–7,33

Следует подчеркнуть, что осмотический эффект глюкозы (декстрозы) в брюшной полости короткий из-за ее всасывания в кровь через лимфатическую систему и поры брюшины. В этой связи из-за перераспределения осмотического давления длительное нахождение гипертонического раствора в брюшной полости может вести к обратному эффекту. Обратная фильтрация жидкости из брюшной полости в кровеносную систему ведет к развитию всех признаков гипергидратации, особенно быстро у лиц с СД. Из-за этого механизма отработанный гипертонический раствор из полости брюшины следует сливать через более короткие сроки по сравнению с изотоническим диализатом.

Частое использование высокоосмолярных растворов с целью дегидратации больных чревато развитием и иных осложнений, особенно частых у диабетиков. Одно из них связано с перегрузкой глюкозой, нарушением липидного обмена, ожирением, что ведет к ускорению системного атеросклероза. Еще одно осложнение — поражение стенки брюшины продуктами деградации глюкозы, образующимися при ее полимеризации во время тепловой стерилизации диализата. Такой склероз (фиброз) развивается медленно и через 3–5 лет приводит к нарушению транспорта токсинов и воды, росту признаков уремического синдрома и необходимости перевода больных на хронический гемодиализ.

Более подробно технические и медицинские аспекты ПД, выбор конкретных методик, а также профилактика и лечение осложнений представлены как в отечественном протоколе «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом перитонеального диализа» (Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2021), так и в учебно-методическом пособии «Перитонеальный диализ в лечении пациентов с хронической болезнью почек» (БГМУ, 2024). Далее рассмотрены особенности проведения хронического ПД у пациентов с СД.

Перитонеальный диализ при ДБП. Ранее уже были представлены особенности хронического гемодиализа у пациентов с ДБП. Существуют и особенности для применения ПД у этой категории больных. Особо подчеркивается, что начало заместительной почечной терапии любым методом при диабете должно начинаться при более высокой функциональной активности почек по сравнению с первичными нефропатиями, когда еще не произошли необратимые изменения в других органах и системах.

Преимущество ПД у пациентов с СД состоит в том, что у них не требуется формирование артериовенозных фистул, что часто невозможно из-за изменений в стенках сосудов. Кроме того, с учетом возраста, длительной кардиомиопатии, исключение искусственного сброса больших объемов крови из артерии в вену препятствует дополнительной нагрузке на сердце. Поэтому при выраженных расстройствах деятельности сердечно-сосудистой системы, особенно у диабетиков, предпочтение отдается ПД, если к нему нет других противопоказаний.

Следует учитывать как социальные, так и антропометрические показатели пациентов, начинающих диализотерапию. Для начала ПД требуется проводить достаточно строгий отбор пациентов, способных понять принцип лечения и обеспечить выполнение жестких требований и правил при смене растворов. Кроме того, необходимо прогнозировать эффективность метода ПД у лиц пожилого возраста с избыточной массой тела, при которой процесс удаления токсинов и воды обычными режимами оказывается недостаточным для получения стабилизации общего статуса организма. В отдельных случаях это является противопоказанием для начала ПД и предпочтение отдается экстракорпоральным методам — гемодиализу и гемодиафильтрации.

Немаловажным вопросом является состояние гликемии накануне и после начала ПД. При любом варианте диализотерапии (ПАПД или АПД) глюкоза из диализирующего раствора всасывается в кровь, что требует повышения суммарной дозы инсулина с ориентацией на гликемический профиль. Особенно выражен этот процесс при использовании высокоосмолярных растворов с глюкозой (декстрозой), обеспечивающих дегидратацию пациентов. Другой опасностью применения диализатов с высокой концентрацией глюкозы и ее попадания в кровь служит ускоренное развитие атеросклероза со всеми его сосудистыми и кардиологическими проявлениями.

Для повышения эффективности ПД у пациентов с СД обоих типов требуется индивидуализация лечения, включающая интенсификацию процедуры путем увеличения объема каждой заливки до 2,5–3,0 л, переход на более частые обмены (до 6 раз в сутки), замену ПАПД на АПД, дающий более выраженный терапевтический эффект. В отдельных случаях может применяться гибридная технология — сочетание ПД с сеансами гемодиализа или гемодиафильтрации.

В конце этого раздела следует указать, что методы заместительной почечной терапии, широко используемые в нашей стране, существенно изменили судьбы многих пациентов, у которых наступление конечной стадии ХБП ранее означало быстрый смертельный исход от тяжелой интоксикации. Однако начало и применение длительной диализной терапии еще не гарантирует полноценное сохранение жизни, физическую и профессиональную реабилитацию.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАЛИЗОТЕРАПИИ

СД — хроническое системное длительно протекающее заболевание, сопровождающееся рядом опасных осложнений, особенно на фоне терминальной стадии ХБП, несмотря на диализную терапию. Сами по себе методы заместительной почечной терапии могут привести к некоторым осложнениям, ухудшающим прогноз для жизни.

Кроме контроля гликемии, которая требует разного подхода у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе, решения технических вопросов работы аппаратов «искусственная почка», вариантов смены растворов при ПД, профилактики и лечения интрадиализных осложнений, требуется применение медицинского обеспечения при ряде других осложнений длительной диализной терапии, характерных для лиц с СД.

Нарушения периферического кровообращения. Длительно функционирующая артериовенозная фистула в дистальных отделах верхних конечностей может привести к синдрому «обкрадывания», когда вследствие недостатка кровотока развиваются некротические изменения кисти и пальцев, что требует их ампутации (рис. 30).



Рис. 30. Синдром «обкрадывания» у пациентов с СД

Ангиопатия сосудов нижних конечностей — одно из серьезных осложнений СД, усугубляющееся на гемодиализе и нередко требующее ампутации конечности на уровне голени или бедра (рис. 31).



Рис. 31. Гангренозные язвы стопы у диализного пациента с СД

Инфекционные осложнения. Все инфекционные осложнения, встречающиеся у пациентов с ДБП, как на гемо-, так и на перитонеальном диализе протекают более тяжело и требуют длительного применения антибактериальной терапии и/или хирургической санации. На рис. 32 (а, б) и 33 приведены примеры нагноения ран в зоне артериовенозных фистул на конечностях.



а



б

Рис. 32. Верхняя конечность пациентки с СД:
а — до удаления псевдоаневризмы; *б* — после удаления псевдоаневризмы сосудистого синтетического протеза



Рис. 33. Инфицирование аллогенной вены в зоне сосудистых анастомозов на верхней трети плеча у пациента с СД

У лиц с ДБП, получающих ПД, остается серьезной проблемой нагноение места выхода катетера из брюшной полости на переднюю стенку живота (рис. 34, а, б).

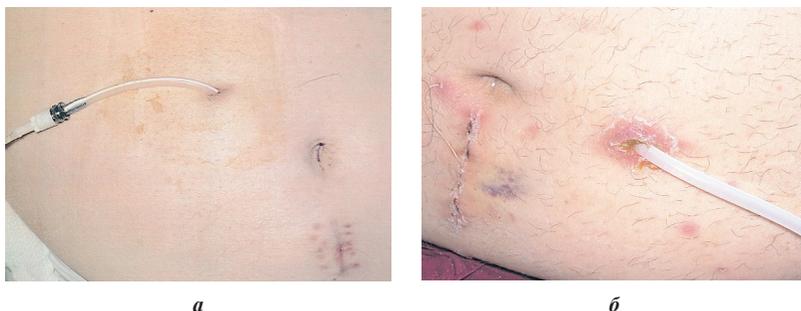


Рис. 34. Нагноение вокруг катетера у пациента с СД:

а — место выхода катетера из брюшной полости у пациента с гломерулонефритом;
б — нагноение в области катетера у пациента с СД

Все эти инфекционные местные осложнения требуют постоянного визуального контроля, а при появлении суппурации — немедленного бактериологического исследования выделений и активной целенаправленной и длительной терапии антибиотиками. При отсутствии быстрого эффекта в течение 7–10 дней брюшные катетеры, во избежание перитонита, должны быть удалены. Для центральных венозных катетеров, использующихся для гемодиализа у пациентов с СД, требуется постоянное применение так называемого антибактериального или цитратного замка — заполнения просвета катетера антибиотиками или цитратной смесью для профилактики инфицирования и генерализации инфекции.

Самым частым и опасным осложнением ПД является воспаление брюшины — перитонит. Перитонит при ПД — это воспалительная реакция брюшины на попадание микроорганизмов в брюшную полость, которое происходит чаще всего в моменты смены раствора и открытия просвета брюшного катетера. Особенностью перитонита при ПД является то, что даже небольшое количество бактерий, попавших в брюшную полость, быстро распространяется по брюшине и вызывает реакцию воспаления. В то же время, в отличие от хирургических перитонитов, при этом нет субстратов для удаления или ушивания дефектов кишечника и перитониты при ПД лечатся консервативно.

В настоящее время благодаря развитию техники и устройств для ПАПД частота перитонита в среднем составляет один эпизод на 12–18 месяцев. При АПД из-за более редкого открытия катетеров частота перитонитов достигает одного эпизода за 18–24 месяца на больного.

Для установления диагноза перитонита должны присутствовать два из трех основных признаков (табл. 15): а) симптомы и признаки перитонеального воспаления; б) мутная перитонеальная жидкость с увеличенным цитозом (более 100 клеток в 1 мкл), преимущественно (более 50 %) нейтрофильным; в) выявление бактерий в сливаемом диализате окраской по Граму или при посеве на микрофлору.

Таблица 15

Частота симптомов и признаков перитонита

Симптомы/признаки	Частота, %
<i>Симптомы</i>	
Боли в животе	95
Тошнота и рвота	30
Лихорадка	30
Озноб	20
Запор или диарея	15
<i>Признаки</i>	
Мутная перитонеальная жидкость	99
Напряжение мышц живота	80
Симптомы раздражения брюшины	10–50
Повышение температуры тела	33
Лейкоцитоз	25

Инкубационный период перитонита при ПД составляет 6–48 часов. У большинства пациентов при перитоните боли в животе возникают одновременно с помутнением диализата. В некоторых случаях сначала появляется

боль при нормальной прозрачности слитого диализирующего раствора, который становится мутным только на следующий день.

Лабораторная диагностика перитонита является основным методом подтверждения воспаления брюшины и основой для определения лечебной тактики. Окраска слитого диализата по Граму показывает присутствие бактерий в 20–30 % случаев, однако идентификация микроорганизмов по этому методу позволяет проводить целенаправленную терапию до получения результатов микробиологического посева раствора из брюшной полости.

Бактериологическое исследование перитонеального раствора выполняется для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Лечение перитонитов у пациентов, получающих ПД, проводится по разным методикам, но основа у всех общая — в брюшную полость должно попасть достаточное количество оптимального губительного для данного вида микроорганизма антибиотика. Таким образом, в циркулирующей крови и полости брюшины создается одинаковая концентрация антимикробного средства, оказывающего противовоспалительное действие на патологический процесс, захвативший все слои брюшины. При этом следует понимать, что все антибиотики из брюшной полости хорошо проникают в кровь и поэтому при лечении перитонита можно ограничиться лишь внутривнутрибрюшинным путем введения препаратов без назначения их внутрь, внутримышечно или внутривенно.

Удаление брюшного катетера проводится во всех случаях, когда в результате интенсивной антибактериальной терапии эффекта не наступает в течение 5–7 суток после идентификации микрофлоры и целенаправленного лечения.

Все сложные и многочисленные мероприятия по профилактике и лечению перитонитов у пациентов на ПД подробно изложены в учебно-методическом пособии «Перитонеальный диализ в лечении пациентов с хронической болезнью почек» (БГМУ, 2024).

Нефрогенная анемия при СД. Анемический синдром встречается у абсолютного большинства пациентов с диабетической нефропатией, достигших преддиализной стадии, то есть с ХБП С4. При переходе болезни в терминальную стадию это осложнение усугубляется, становится жизнеугрожающим и требует срочной коррекции, вплоть до гемотрансфузий.

Основными механизмами развития анемии при ХБП, независимо от этиологии, служат:

1. Снижение продукции почками гормона эритропоэтина (ЕРО) из-за диффузного нефросклероза. Под влиянием эритропоэтина активируется эритропоэз и происходит созревание эритроцитов.

2. Образование при ХБП уремических токсинов со средней молекулярной массой, ингибирующих клетки эритроцитарного ряда и синтез гема, входящего в эритроциты.

3. Укорочение жизни эритроцитов и их лизис в связи со снижением в них активности Na-K-АТФ-азы.

4. Нарушение функции тромбоцитов и кишечные кровопотери. У пациентов на диализотерапии частые заборы крови на анализы усугубляют анемию.

5. Недостаточное поступление с пищей железа и фолиевой кислоты.

Критериями анемического синдрома являются снижение числа эритроцитов менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у мужчин и $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$ у женщин, а также падение уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. Важной составляющей анемии при СД является и ДВС-синдром.

В целом, падение уровня гемоглобина у диабетических пациентов с ангиопатиями неблагоприятно сказывается на состоянии внутренних органов и конечностей, что требует начала коррекции этого осложнения на более ранних стадиях, по сравнению с первичными нефропатиями.

Лечение анемии при ДБП должно быть комплексным мероприятием, направленным на основные звенья патогенеза. Целью лечения является восстановление субнормальных гематологических показателей на фоне компенсации углеводного обмена. Основные принципы лечения должны включать следующее:

1. Соблюдение режима.

2. Лечебное питание, сочетающее элементы лечения анемии и диабетической нефропатии.

3. Лечение основного заболевания — применение ЕРО, коррекция нарушений углеводного обмена, водного баланса, коррекция нарушений электролитов, борьба с азотемией и компенсация ацидоза.

4. Введение элементов образования гема — препараты железа, витамин В₁₂, фолаты.

5. Возможное применение андрогенов и анаболиков, стимулирующих продукцию эндогенного ЕРО в сохранившейся почечной ткани и в печени. Эти средства помогают лишь в легких случаях и имеют ограничения из-за побочных эффектов маскулинизации, мышечного и почечного повреждения и холестаза.

6. Гемотрансфузии — показаны при отсутствии эффекта от комплексной терапии.

7. Лечение инфекционных осложнений, препятствующих действию стимулирующих эритропоэз препаратов.

8. Диализную терапию с учетом показаний и противопоказаний.

Следует учитывать, что назначение иНГКТ-2 сопровождается уменьшением выраженности анемии. С более подробной информацией по диагностике, профилактике и коррекции нефрогенной анемии можно ознакомиться

в сборнике статей «Нефрологические синдромы» (БелМАПО, 2017) и учебно-методическом пособии «Нефрогенная анемия» (БелМАПО, 2020).

Нарушения обмена кальция и фосфора при ДБП. Синдром почечной остеодистрофии, или минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), развивается у пациентов с поздними (азотемическими) стадиями ХБП, но наиболее тяжело протекает при длительных сроках диализной терапии, и частота его достигает 30–50 % случаев от всей диализной популяции.

Основным механизмом возникновения и прогрессирования МКН-ХБП служит падение эндокринной функции почек вследствие диффузного нефросклероза. Главными этапами этого процесса являются:

1. Снижение в почках активности процесса превращения неактивной формы витамина D (кальцидиола) в его активную форму — кальцитриол, или витамин D₃.

2. Вследствие этого — снижение всасывания пищевого кальция из просвета кишечника в кровь, что постепенно ведет к гипокальциемии.

3. Нарушение экскреторной функции почек, которое сопровождается накоплением многих токсических метаболитов различного происхождения, в том числе фосфатов — соединений солей фосфора с белком, которые представляют собой среднемолекулярные токсины.

4. Ответная реакция организма на нарушение уровня кальция в циркулирующей крови — гиперплазия и стимуляция активности паращитовидных желез с увеличением выработки ими паратормона, который, действуя на активность костных клеток остеокластов и остеобластов, обеспечивает выход солей кальция из костей в циркулирующую кровь для компенсации гипокальциемии.

Уремическая остеодистрофия, или минерало-костная болезнь, — патологическое состояние костной ткани у пациентов с ХБП любой этиологии. В связи с течением двух процессов в костях — усиленной резорбцией или замедлением костеобразования — у пациентов с уремическим синдромом выделяют два вида нарушений: с высоким (фиброзно-кистозный остейт) и низким (адинамическая костная болезнь и остеомалация) обменом.

Неблагоприятные клинические исходы при вторичном гиперпаратиреозе связаны с повышением риска переломов, ускорением развития и прогрессии кардиоваскулярных осложнений вследствие метастатической кальцификации.

Лечение вторичного гиперпаратиреоза и развившейся вследствие этого минерало-костной болезни, особенно тяжело проявляющихся у лиц с СД, включает три последовательных этапа: 1) консервативный этап (диета; препараты, связывающие фосфат в кишечнике; коррекция дефицита витамина D, активные формы витамина D₃ и др.); 2) интенсификация диализной терапии

(увеличение дозы, переход на высокопоточные мембраны, гипокальциевые диализаты, гемодиализация и др.); 3) хирургический этап, включающий субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией части паразитовидной железы под кожу предплечья.

Более детальное описание решения проблем минерало-костной болезни при заболеваниях почек можно найти в инструкции по применению «Метод трехэтапного лечения вторичного гиперпаратиреоза» (Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2015), инструкции по применению «Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза» (Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2020), учебно-методическом пособии «Патология почек и нарушения минерального обмена» (БелМАПО, 2021) и монографии «Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек» (БГМУ, 2021).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Среди всех трех методов заместительной почечной терапии трансплантация почки занимает особое место. Этот радикальный хирургический метод лечения пациентов с терминальной стадией ХБП дает самый лучший эффект по выживаемости, достижению социальной, медицинской и трудовой реабилитации. Нельзя игнорировать и психологический эффект прекращения зависимости пациентов от частого посещения диализных центров и контактов с медицинским персоналом.

С другой стороны, даже успешная пересадка почки не означает полного возвращения здоровья со всеми его свободами. Постоянный прием иммуносупрессивных препаратов, сохраняющиеся во многих случаях осложнения длительной предоперационной уремии, заболевания пересаженной почки требуют регулярного медицинского контроля и применения специфических методов профилактики и лечения, не всегда дающих положительный эффект.

Пациенты с СД1 приходят к терминальной стадии ХБП после 10–15 и более лет от дебюта болезни и к этому времени имеют многие осложнения со стороны жизненно важных органов — общую дистрофию, периферические ангиопатии, сердечно-сосудистые расстройства, усугубляющиеся на фоне диализной терапии. Такие состояния полиморбидности во многих случаях служат противопоказанием для трансплантации почки, и пациенты продолжают пожизненную терапию методами ВОК.

Если же общий статус пациента и компенсация гликемии позволяют перенести хирургическое вмешательство, то может предлагаться несколько вариантов трансплантации почки. Во-первых, у подростков и молодых лиц

можно рассматривать вопрос о так называемой превентивной (без предварительного диализа) трансплантации почки, взятой у ближайших родственников. Если родственная плановая трансплантация невозможна, то пациент вносится в лист ожидания на пересадку этого органа от умершего донора. Как вариант, можно учитывать возможность симультанной (одновременной) трансплантации почки и поджелудочной железы, полученных у одного донора.

Одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки ассоциируется с меньшей распространенностью сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда, инсульт и ампутацию, по сравнению с изолированной трансплантацией почки и диализной терапией. Такие операции уже практикуются в Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии и показывают хорошие результаты.

По данным литературы, у пациентов с СД1, находящихся на диализе, 5-летняя выживаемость, даже среди молодых, колеблется от 25 до 35 %, увеличиваясь до 80 % после успешной трансплантации. Таким образом, одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки пациентам с СД1 является терапией, которая имеет существенные преимущества перед другими методами ПЗТ.

Пациентам с СД2 рекомендуется пересадка почки как от умерших, так и от живых доноров. Выживаемость реципиентов после пересадки почки улучшается во всех возрастных группах по сравнению с диализной терапией. Основными причинами смертности после трансплантации остаются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, инфекции и неоплазии. Пятилетняя выживаемость пациентов с СД2 ниже, чем у пациентов без диабета, поскольку они старше и имеют более высокий индекс массы тела на момент трансплантации, а также высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний как до, так и после трансплантации.

Повышенная сердечно-сосудистая смертность после трансплантации у этих пациентов объясняется наличием хорошо известных факторов риска, таких как резистентность к инсулину, более высокие значения триглицеридов, более низкие значения холестерина ЛПВП, нарушения фибринолиза и коагуляции и эндотелиальная дисфункция.

К большому сожалению, следует признать, что большинство пациентов с СД2, получающих один из методов заместительной почечной терапии, из-за возраста, сопутствующих осложнений и в целом высокой коморбидности не могут быть кандидатами на почечную трансплантацию и должны получать пожизненную диализную терапию. У этой категории пациентов приходится использовать все варианты искусственного очищения крови с возможностью их комбинации или сочетанного применения.

В Республике Беларусь благодаря созданию широкой сети нефрологических и диализных отделений имеются все возможности принимать

на лечение большинство пациентов с ДБП, начиная с ранних стадий и заканчивая переходом в хроническую уремию. Существуют лишь ограниченные критерии, по которым пациенты с СД получают паллиативную помощь и не принимаются на диализное лечение.

Показания и противопоказания ко всем трем методам заместительной почечной терапии (гемодиализ, ПД и трансплантация почки), которые могут применяться в том числе у пациентов с СД, регламентированы в отечественных протоколах, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем учебно-методическом пособии представлены современные подходы к диагностике, профилактике и лечению поражения почек, которое встречается у большинства пациентов, страдающих СД.

При этом подчеркивается, что стадия МАУ при своевременно назначенном адекватном лечении является единственной обратимой стадией диабетической нефропатии. На стадии протеинурии возможно предупреждение прогрессирования заболевания до ХБП, достижение же терминальной стадии ДБП приводит к состоянию, несовместимому с жизнью.

В настоящее время диабетическая нефропатия и развивающаяся вследствие нее терминальная стадия ХБП являются ведущими показаниями к заместительной терапии — гемодиализу или трансплантации почки. Почечная недостаточность вследствие диабетического поражения почек служит причиной 15 % всех летальных исходов среди пациентов с СД1 моложе 50 лет, а при СД2 показатель достигает 60 %.

Профилактика диабетической нефропатии заключается в систематическом наблюдении пациентов с СД у эндокринолога, своевременной коррекции терапии нефрологом и кардиологом, постоянном самоконтроле уровня гликемии и функции почек, соблюдении рекомендаций лечащего врача в отношении терапии осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *World trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants / Collaboration NCDRF // Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10027. – P. 1513–1530.
2. *The Diabetes Atlas.* – URL: <http://www.diabetesatlas.org> (date of access: 16.08.2024).
3. *KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease / Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group // Kidney International.* – 2022. – Vol. 102, № 5S. – P. 1–127.
4. *Global Health Estimation 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region 2000–2016 / Organization WHO.* – Switzerland, Geneva, 2018.
5. *Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetes: a global perspective / H. Parving, J. Lewis, M. Ravid [et al.] // Kidney International.* – 2006. – Vol. 69. – P. 2057–2063.
6. *Cameron, J. S. The discovery of diabetic nephropathy: from small print to centre stage / J. S. Cameron // The Journal of Nephrology.* – 2006. – Vol. 19, suppl. 10. – P. 75–87.
7. *Pugh, D. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease / D. Pugh, P. Gallacher, N. Dhaun // Drugs.* – 2019. – Vol. 79, № 4. – P. 365–379.
8. *Котенко, О. Н. Хроническая болезнь почек. Проблемы и решения / О. Н. Котенко // Московская медицина.* – 2018. – № 1. – С. 22–23.
9. *Caramori, M. L. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes / M. L. Caramori, A. Parks, M. Mauer // Journal of the American Society of Nephrology.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 1175–1181.
10. *Fioretto, P. Histopathology of diabetic nephropathy / P. Fioretto, M. Mauer // Seminars in Nephrology.* – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 195–207.
11. *Mogensen, C. Glomerular filtration rate, renal plasma flow and roentgenographic kidney size were measured in twelve normal young male subjects and twelve juvenile diabetics with a mean duration of diabetes 4,9 years / C. Mogensen, M. Andersen // Diabetes.* – 1973. – Vol. 22, № 9. – P. 706–712.
12. *Беляева, Ю. Б. Сахарный диабет в практике терапевта : учеб. пособие / Ю. Б. Беляева, Ф. К. Рахматуллаев.* – Пенза, 2010. – 133 с.
13. *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki [et al.] // Lancet.* – 2013. – Vol. 382, № 9888. – P. 260–272.
14. *Goenka, L. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy / L. Goenka, R. Padmanaban, M. George // Current Clinical Pharmacology.* – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 78–83.
15. *Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis / R. Agarwal, G. Filippatos, B. Pitt [et al.] // European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43, № 6. – P. 474–484.
16. *Mesangiolytic in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions / Y. Saito, H. Kida, S. Takeda [et al.] // Kidney International.* – 1988. – Vol. 34, № 3. – P. 389–396.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Общие сведения о сахарном диабете	3
Поражение почек при сахарном диабете	6
Патогенез поражения почек при сахарном диабете.....	8
Клинические и лабораторные проявления диабетической нефропатии	13
Диагностика поражений почек при сахарном диабете.....	15
Классификации диабетической болезни почек	18
Лечение	20
Особенности почечно-заместительной терапии	35
Осложнения диализотерапии	53
Трансплантация почки пациентам с диабетической болезнью почек.....	60
Заключение	62
Список использованной литературы.....	63