

Діабетична хвороба нирок

Сахарова Ю. В.

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне невиліковне захворювання, яке потребує постійного лікування протягом тривалого часу. Незважаючи на наявні успіхи в лікуванні ЦД спостерігається зростання захворюваності як ЦД 1 типу, так і ЦД 2 типу. Згідно з прогнозами, до 2040 року число людей, які страждають на ЦД у віці 20-79 років збільшиться до 642 мільйонів [1]. Однак, попри наявні успіхи сьогодення, через понад 100 років з моменту розробки перших методів лікування ЦД, це захворювання не тільки залишається однією з найбільших світових проблем, але і набуває все більшого поширення, приймаючи характер пандемії. Найбільша небезпека ЦД пов'язана з ускладненнями, які характеризуються пошкодженням як периферичної нервової системи, так і пошкодженням судин, зокрема, з розвитком грізного ускладнення як діабетична нефропатія (ДН), яка розвивається у 30-40 % пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу і займає лідируючі позиції серед причин хронічної недостатності у всьому світі. У хворих на ЦД 2 типу діабетична нефропатія займає третє місце серед причин смерті після захворювань серцево-судинної системи і онкологічних патологій [2]. Постійне розширення знань про механізми дії, що ушкоджує судини, і зокрема, ниркової патології при цукровому діабеті має важливу роль в прогнозі захворювання і лікування ускладнень.

У 1936 році американськими патологоанатомами Р. Kimmelstiel і С. Wilson [36] вперше була описана патоморфологія нирок у хворих, що страждають на ЦД. Сьогодні більшістю авторів вважається, що головною причиною термінальної стадії хронічної хвороби нирок в Європі, США і Японії є нефропатія, асоційована з ЦД 2 типу. Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) – захворювання, що характеризується комплексом уражень тканин нирок при цукровому діабеті (3, 4), яке призводить до розвитку дифузного або вузликового гломерулосклерозу, який, в свою чергу, призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Витрати на лікування пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю на тлі ДХН постійно ростуть і є значними важелями в бюджетній політиці охорони здоров'я різних країн.

Діабетична хвороба нирок – це комплексне ураження артеріол, артерій, клубочків і каналців нирок, що виникають в результаті порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів [4]. З огляду на поліморфність патогенетичних механізмів розвитку ДХН, прогресуючий перебіг і складність лікування, важливим моментом в прогнозі захворювання є раннє виявлення ДХН з можливим регресом проведення нефропротекції. Єдиним використовуваним в даний час методом ранньої діагностики ДХН є визначення мікроальбумінурії (МАУ) [5]. Заведено виділяти три стадії ДХН: стадію мікроальбумінурії (МАУ); стадію протеїнурії з збереженою функцією нирок і стадію хронічної ниркової недостатності (ХНН). При цьому встановлено, що тільки на етапі МАУ можливе запобігання прогресування патології нирок і попередження розвитку ХНН. Однак, як показали морфологічні дослідження, у хворих на ЦД та МАУ (і навіть у деяких з нормаальбумінурією) вже виявляються характерні зміни в тканинах нирок.

Сахарова Ю. В., к. мед. н.

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Позитивний тест на МАУ не є високодіагностичним критерієм початкових структурних і функціональних порушень нирок. Оскільки початкові зміни розвиваються задовго до появи альбумінурії, тому МАУ не можна вважати інформативним для доклінічної діагностики ДХН. Крім того, МАУ виникає при ряді патологічних станів, в тому числі при серцево-судинній патології, лихоманці, запальних процесів сечостатевої системи, навантаженні білковою їжею, при важкій фізичній роботі [6]. Також отримані переконливі дані про те, що МАУ малоінформативна не тільки як ранній маркер розвитку ДХН, але і як предиктор її прогресування. Однак альбумінурія є сьогодні рутинним маркером ниркової патології, що полегшує діагностику і своєчасне призначення нефропротективного лікування на етапі можливих оборотних процесів в нирці. З численних досліджень відзначено, що в 30 % випадком МАУ переходить в стан протеїнурії (ПУ), що погіршує прогноз захворювання. Частота виявлення ДХН знаходиться в тісній залежності від тривалості ЦД, ця залежність більш вивчена при ЦД 1 типу, за рахунок більш точного визначення дебюту. Частота розвитку ДХН у хворих з тривалістю діабету 1 типу до 10 років становить 5-6 %, до 20 років – 20-25 %, до 30 років – 35-40 %, до 40 років – 45 %, максимальний пік розвитку ДХН досягає на терміні від 15 до 20 років існування ЦД [6, 7]. При ЦД 2 типу встановлена така ж залежність частоти ДХН від тривалості ЦД [8].

Формування ураження нирок при ЦД і розвиток ДХН є безперервно прогресуючим багатофакторним процесом, серед патогенетичних теорій якого значущими визнаються метаболічна, гемодинамічна і генетична [9-13]. Пусковим механізмом формування ДХН є гіперглікемія, яка обумовлює ряд послідовних біохімічних порушень, таких як:

а) неферментативне глікірування білків з подальшим накопиченням змінних чи оборотних [шіффових утворень), частковооборотних [продукти Амадорі) і, нарешті, на завершення – незворотних кінцевих

продуктів глікірування [КПГ), що спричиняють істотно шкідливу дію на нирки. КПГ утворюються в організмі хворого на ЦД досить швидко, протягом декількох місяців, після чого навіть ретельна компенсація глікемії вже не здатна повністю усунути присутність цих речовин. Саме необоротністю КПГ пояснюються тривале прогресування судинних ускладнень навіть при хорошій компенсації ЦД (14-16); б) активація протеїнкінази С внаслідок прямої глюкотоксичної дії глюкози посиленням процесів перекисного окислення ліпідів, що володіють цитотоксичними ефектами [17]; в) активація поліолового шляху обміну глюкози (перетворення глюкози в сорбітол за участю ферменту альдозоредуктази при одночасному виснаженні запасів внутрішньоклітинного міоїнозитулу [14].

У результаті повільного неферментативного з'єднання гемоглобіну з глюкозою утворюється гліколізований гемоглобін (HbA1c), який відображає середній вміст цукру в крові за тривалий період (до 3 міс – середній час життя еритроцитів, які містять гемоглобін), на відміну від вимірювань концентрації глюкози в крові, яке дає уявлення про її рівні в крові тільки на момент дослідження. HbA1c утворюється в результаті реакції між гемоглобіном і глюкозою крові і відображає відсоток гемоглобіну крові, з'єданого з глюкозою. Підвищення рівня глюкози крові при ЦД призводить до підвищення рівня HbA1c в крові. Чим вище його рівень, тим вище була глікемія за останні 3 міс й відповідно більший ризик розвитку ускладнень ЦД. Нормальними вважаються значення HbA1c від 4 до 5,9 %. При ЦД підвищений рівень HbA1c свідчить про ризик розвитку ретинопатії, ДХН та інших ускладнень. Міжнародна федерація діабету рекомендує утримувати рівень HbA1c нижче 6,5 %. Значення HbA1c, що перевищує 8 % означає, що діабет практично не контролюється і слід змінити терапію [18].

Гіперліпідемія – інший метаболічний фактор прогресування ДХН, характеризується підвищенням вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької

щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [19]. Пряма глюкозотоксичність реалізується через певні сигнальні шляхи – внутриклітинні молекулярні взаємодії, найважливішими компонентами яких є протеїнкіназа С і мітогенактивуючі кінази, цитоплазматичні білки Smad, Янускіназа, передавачі сигналу і активатори транскрипції STAT, регулятор трансляції mTOR, ядерні рецептори PPAR α і PPAR γ [20]. Молекулярна активація сигнальних шляхів визначає основні патофізіологічні процеси в нирках при ДХН: глюкозотоксичність, окислювальний стрес, хронічне запалення, фіброгенез [21].

Важливою характеристикою в розвитку ДХН при ЦД 2 типу є ожиріння. Формування ниркового ураження при ожирінні реалізується декількома шляхами [22]:

- а) ауто- і паракринним впливом гормонів і цитокінів жирової тканини;
- б) впливом інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і дисліпідемії;
- в) порушенням системної і ниркової гемодинаміки;
- г) відносна оліgoneфронія з формуванням внутриклубочкової гіпертензії.

Структурно-функціональні зміни в нирках при ожирінні пов'язують з високою продукцією гормонів і біологічно активних речовин вісцеральної жировою тканиною – таких як адипоцитокінів. В результаті їх впливу запускається ряд патологічних процесів – запалення, окислативний стрес, порушення метаболізму ліпідів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, збільшення продукції інсуліну і формування інсулінорезистентності. Одною з дій адипоцитокінів є загальна дисфункція ендотеліоцитів ниркових клубочків [23]. Серед адипокінів в ураженні нирок відводиться впливу лептину, адипонектину, резистину, вісфатину [24]. У хворих з ожирінням розвивається резистентність до лептину, що призводить до його гіперпродукції. Передбачається, що лептин надає пряме пошкодження на структури і функцію нирок [25]. При ожирінні лептин

індукує продукцію колагену 1 типу мезангіальними клітинами і стимулює проліферацію ендотеліоцитів і гладком'язових клітин судин, викликаючи тим самим гіпертрофію клубочків. Підвищені концентрації лептину активують продукцію мезангіоцитів, що збільшують продукцію медіаторів фібриногенезу, спричиняють антинатрійуритичну дію і посилюють інсудіорезистентність [26]. Ще одне порушення як – дисліпідемія – займає особливе місце в ушкодженні нирок, в результаті якої вивільняється велика кількість циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК), які здатні накопичуватись в середині клітин і сприяють пошкодженню мезангіальних і епітеліальних клітин і тим самим призводити до прогресування ниркової недостатності [27]. Важлива роль надмірного вмісту ВЖК в процес пошкодження нирки відводиться групі білків регуляторів ліпідного обміну, таким як білок, що зв'язує стероли (sterol regulatory element binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) і активовані рецептори пероксисом – проліфераторам (peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR), які регулюють обмін жирних кислот і холестерину і грають важливу роль в адіпогенезі, регуляції чутливості до інсуліну і метаболізму ліпідів [28]. ВЖК можуть підвищувати тонус судин через стимуляцію симпатичної нервової системи [29].

Жирова тканина виробляє ряд пептидів системи регуляції артеріального тиску (ангіотензиноген, ангітензін I-II, ренін) і безпосередньо впливає на нирковий кровообіг і функцію нефрона. Основна роль у формуванні артеріальної гіпертензії відводиться затримці натрію і води в умовах гіперінсулінемії на тлі запуску ангіотензин-альдостеронової системи. У осіб з ожиріння рівень альдостерону плазми збільшується паралельно індексу маси тіла і є незалежним чинником розвитку мікроальбумінурії [30].

Генетична теорія ДХН свідчить, що схильність є важливим фактором її розвитку і прогресування. Встановлено численні одонуклеотидний поліморфізм, що впливають на різні модифікації гена, які грають провідну роль в генетичній схильності до формування ДХН. Виявлено, що ризик

розвитку ДХН збільшується в кілька разів спадкуванням ризику алелей в сприйнятливості локусів різних генів, подібних ACE, IL, TNF β , COL 4A1, eNOS, SOD 2, APOE тощо [10, 31-32]. Ідентифікація варіантів цих генів на біомаркерному рівні могла б забезпечити виявлення випадків з високим ризиком розвитку ДХН, допомогти в її лікуванні, діагностиці та ранній профілактиці захворювання [34-36, 61].

Постійно пошуки молекулярної медицини та експериментальної нефрології дозволили розширити уявлення про механізми, що приводять до розвитку МАУ. Підтверджено ключова роль в цих процесах подоцитів – основних компонентів щільної діафрагми клубочків. Вивчення механізмів пошкодження подоцитів при ЦД, уточнення їх взаємозв'язку з метаболічними і гемодинамічними порушеннями, пошук біомаркерів, що відображають вираженість подоцитарної дисфункції і структурнофункціональних змін в нефроні, розробка методів корекції подоцитарних порушень з метою попередження прогресування ДХН є сьогодні предметом пильної уваги діабетології і нефрологів. Кілька десятків років тому увагу дослідників було зосереджено на ролі мезангіальних клітин в механізмах пошкодження нирок при ЦД. Передумовами до такого напрямку робіт послужили експериментальні та клінічні дані, що свідчать про раннє накопичення мезангіального матриксу в клубочках нирок у хворих на ЦД. В даний час ця морфологічна ознака, а також гіпертрофію клубочків і потовщення гломерулярної базальної мембрани (ГБМ) розглядають в якості характерних змін в нирках при ДХН. В останні роки з'явилися експериментальні та клінічні роботи, які продемонстрували тісний взаємозв'язок зростання альбумінурії (АУ) з ультраструктурними і функціональними порушеннями в подоцитах [37-39]. Було показано, що ці зміни попереджують виявлення МАУ і можуть виявлятися навіть при нетривалому перебігу ЦД [40-41]. Отримані дані свідчать про раннє залучення подоцитів в процеси ініціації ниркового пошкодження при ЦД, що і сфокусувало інтерес до цих клітин з метою розробки методів доклінічної діагностики та способів

гальмування ДХН. Вплив різних патогенних факторів (метаболічних, токсичних, гемодинамічних) на подоцити призводить до структурно-функціональних змін – подоцитопатія. Ознаками подоцитопатії є згладжування ніжок подоцитів з порушенням проникливості щелевидної діафрагми, гіпертрофія, апоптоз, відшарування подоцитів від ГБМ з злизуванням їх в сечовий простір і появою в сечі як цілих клітин (подоцітурія), так і його структурних білків (нефрин, подоцін і ін.), зменшення кількості подоцитів в клубочке (подоцітопенія) [42-43]. В даний час встановлено, що феномен згладжування ножкових відростків має неспецифічну реакцію епітеліальної клітини на дію патогенного фактора.

У доклінічній діагностиці маркерів розвитку ниркової патології накопичено достатній досвід. Маркери початкових патологічних змін можна об'єднати в по групах походження (табл. 1).

Класифікація діабетичної нефропатії

Хоча визнаної класифікації ДХН поки немає. Одним з останніх варіантів є класифікації ДХН, що об'єднує пошкодження нирок різної тяжкості при 1 і 2 типі ЦД, що може полегшити використання її на міжнародному рівні в клінічній практиці [44].

Клас 1 – витончення гломерулярної базальної мембрани в ізольованих (окремих) клубочках і слабкі, неспецифічні зміни при світловій мікроскопії, які не зустрічаються як критерій від 2-го до 4-го класів.

Клас 2 – збільшення мезангіума незначне (2a) і серйозне (2b): гломерули як із середнім (2a) або серйозним збільшенням [роз-

Таблиця 1. Протеомні маркери сечі в ранній діагностиці діабетичної нефропатії

Маркери пошкодження клубочків:	Маркери оксидативного стресу / запалення:	Маркери пошкодження каналців:
<ul style="list-style-type: none"> • Альбумінурія • Колаген IV • Церулоплазмін • Фібронектин • Подоцітурія • Нефринурія 	<ul style="list-style-type: none"> • 8-OHdG • Пептозидін • AGA • TNF-a • TNFAR1/2 • IL-6 • VEGF • MCP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • KIM-1 • NGAL • NAG • EGF • b2-мікроглобулін • a1-мікроглобулін • Ретинолзв'язуючий білок • ДПП-4

ширенням) мезангія, але без вузликового склерозу або вираженого гломерулосклероза більш ніж в 50 % гломерул.

Клас 3 – вузликовий гломерулосклероз (синдром Кіммельстіла-Вілсона): принаймні поодинокі гломерули з вузликовим збільшенням в мезангіальному матриксі без змін, описаних в 4-му класі.

Клас 4 – прогресування діабетичного гломерулосклерозу: більш ніж 50 % глобального гломерулосклероза з іншими клінічними або патологічними ознаками ДХН.

Таким чином, прогресуючий фіброз клубочків і тубулоінтерстичії нирок є провідним патологічним процесом, що визначає розвиток ХНН при ДХН. Формування фіброзу нирок в умовах безперервної дії гіперглікемії і інших патогенних факторів пов'язано з порушенням балансу фіброгенних і антифіброгенних чинників зростання, що регулюють процеси проліферації, диференціювання, апоптозу і функції клубочкових і канальцевих клітин. В умовах гіперглікемії в нирках спостерігається активація синтезу фіброгенних факторів, таких як трансформуючий фактор росту β -1 (ТФР β 1), фактор некрозу пухлин α (ФНО), фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію судин, при одночасному придушенні продукції антифіброгенних факторів (кістковий морфогенетичний протеїн 7, фактор росту гепатоцитів) [45, 46].

Дисбаланс в експресії і активності фіброгенних і антифіброгенних чинників має важливе значення для порушення обміну компонентів позаклітинного матриксу та формування гломерулярного і інтерстиціального фіброзу при ДХН [47, 48].

Мікроальбумінурія є найбільш раннім клінічним проявом діабетичної гломерулопатії. Метаболічні механізми, активовані гіперглікемією, гліковані білки, гемодинамічні фактори і оксидативний стрес є основними шляхами формування ДХН на молекулярному рівні [48, 49]. При цьому ТФР β 1 визначається як найбільш значимий медіатор накопичення компонентів мезангіального позаклітинного матриксу та розвитку ниркової гіпертрофії, а основним медіатором прогресування діабетичної альбумінурії ви-

знається подоцитвильняємий судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) – фактор проникливості і ангиогенезу, експресія якого істотно збільшена при ДХН [50]. Зменшення числа подоцитів і їх щільності під дією апоптозу, витончення клубочкової базальної мембрани зі зміненою структурою матриксу та зниження продукції нефрину в щільній діафрагмі в процесі згладжування ніжок подоцитів – все разом становить феномен діабетичної подоцитопатії і клінічно проявляється як альбумінурія і протеїнурія [49, 51]. Ці процеси опосередковані АТ-ІІ, локальна концентрація якого стимулюється гіперглікемією, механічним розтягуванням і протеїнурією. АТ-ІІ в свою чергу стимулюють подоцитвильняємий VEGF, при цьому пригнічується експресія нефрину і збільшується продукцію ТФР β 1, що прискорює апоптоз подоцитів і формування гломерулосклероза. Потім протеїнурія може включати в тубулярних клітинах генетичну програму, що веде до тубулоінтерстиціального запалення, фіброзу і тубулярної атрофії. Більш того АТ-ІІ також стимулює захоплення ультрафільтрованих протеїнів в канальцевих клітинах і продукцію прозапальних і профібротичних цитокінів в нирках. Відбувається міграція макрофагів і інших запальних клітин в тубулоінтерстиціальний простір. Збільшений синтез і знижений метаболізм білків позаклітинного матриксу в тубулярних клітинах і інтерстиціальних фібробластах підсилюють інтерстиціальний фіброз. Причому в умовах високої місцевої концентрації АТ-ІІ і ТФР β 1 тубулярні клітини можуть змінювати свій фенотип і ставати фібробластами – процес називається переходом епітелію в мезенхіму (ЕМТ), який призводить до інтерстиціального фіброзу і тубулярної атрофії через втрату епітеліальних клітин. З огляду на викладене, фактори росту можна розглядати як перспективні діагностичні маркери і потенційні мішені для нефропротекції при діабетичному ураженні нирок. Показано, що блокада рецепторів ТФР β 1 гальмує індукований високим рівнем глюкози синтез колагену подоцитами [50, 57]. Активуючи синтез колагену та інших компонентів матриксу [фібронектину, ламініну),

ТФРβ1 сприяє розвитку гіпертрофії клубочків, потовщення базальних мембран і експансії мезангія при ЦД. Виявлено, що введення антитіл до ТФРβ1 зменшує синтез компонентів позаклітинного матриксу, вираженість морфологічних змін в клубочках і запобігає зниженню функції нирок у тварин з експериментальним діабетом [58].

Встановлено, що вміст ФНО в крові у хворих на ЦД 1 та ЦД 2 типу вище при наявності нефропатії. При цьому рівень ФНО прямо корелює з альбумінурією і назад – зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [59, 60]. Вміст розчинних рецепторів ФНО (sTNFR 1 і sTNFR 2) в плазмі крові у хворих на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією і протеїнурією вище, ніж при нормальній екскреції альбуміну. При цьому рівень sTNFR 2 розглядається як предиктор зниження ШКФ [61].

Разом з тим доведено участь NO в механізмах формування ДХН. Утворений в макрофагах і β-клітинах NO викликає загибель останніх декількома шляхами: NO інактивує аконітазу – фермент циклу Кребса, порушуючи окислення глюкози і синтез АТФ. Далі NO пошкоджує клітинну ДНК, викликаючи розриви її ниток, які самі по собі є причиною загибелі клітини [60]. Однак поки не ясно, апоптоз, некроз або комбінація цих процесів викликає загибель β-клітин при ЦД 1 типу. Потрібно враховувати, що безсимптомний перебіг ДХН на ранніх стадіях ЦД призводить до її запізненої діагностики. Тому у всіх хворих на ЦД рекомендується проведення щорічного скринінгу для раннього виявлення ДХН (аналіз крові на креатинін з розрахунком ШКФ і аналіз сечі). При ДХН і вираженому зниженні ШКФ уповільнюються виділення ряду цукрознижуючих препаратів і зменшується швидкість катаболізму інсуліну в нирках, тому слід приділяти особливу увагу підбору адекватного режиму дозування інсуліну і цукрознижуючих препаратів, щоб уникнути розвитку гіпоглікемічних станів [8].

В діагностиці ДХН і визначенні прогнозу лікування необхідно орієнтуватися на рівень альбумінурії і ШКФ. Ранньою ознакою ДХН є виявлення підвищеної екскреції

альбуміну з сечею (альбумінурія), що перевищує нормальні значення (до 30 мг/добу або менше 20 мкг/хв в разовій порції сечі). В даний час не рекомендується використовувати термін мікроальбумінурія (відповідна екскреція альбуміну від 30 до 300 мг/добу) і макроальбумінурія (екскреція більше 300 мг/добу), а замість цього запропоновано користуватися ступенями градації А2 і А3 сучасної класифікації KDIGO, які відповідають рівням мікро- і макроальбумінурії. Альтернативною може бути точне біохімічне визначення співвідношення альбумін/креатиніну в ранковій порції сечі (показник менш 3 мг/ммоль вважається нормальним, значення від 3 до 30 відповідають градації альбумінурії А2, значення вище 30 мг/ммоль відповідають градації А3) (табл. 2).

Таблиця 2. Альбумінурія (альбумін/креатинін сечі)

A1	A2	A3
Норма чи незначне підвищення	Помірне підвищення	Значне підвищення
<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль

На ранніх стадіях ДХН можливе виявлення підвищеної ШКФ (більше 140 мл/хв на 1,73 м²), яка при прогресуванні ниркової дисфункції знижується. В даний час для розрахунку ШКФ рекомендується використовувати спеціальні формули (у дорослих: СКД-ЕРІ, MDRD; у дітей: формула Шварца) з урахуванням концентрації креатиніну крові. Крім цього можуть використовуватися сучасні методи радіонуклідної візуалізації нирок з визначенням ШКФ і обсягу функціонуючої тканини органу [62].

Для оцінки і прогнозу розвитку ДХН рекомендовані певну кількість візитів, які пацієнти повинні проходити протягом року для амбулаторного контролю своєчасної корекції в лікуванні (табл. 3).

Головною умовою успішної терапії ДХН є оптимальне своєчасне лікування ЦД. Суттєве значення має нормалізація системного артеріального тиску і ліпідного метаболізму.

Таблиця 3. Частота обстеження хворих з діабетичною хворобою нирок

				Категорії хворих по рівню альбумінурії		
				A1	A2	A3
				норма чи м'яка	помірна	тяжка
				альбумін/ креатинин < 30 мг/г	альбумін/ креатинин 30-300 мг/г	альбумін/ креатинин > 300 мг/г
Категорії по рівню ШКФ (мл/мин/1,73 м ²)	G1	Норма и підвищена	>90	1 при ДХН	1	2
	G2	М'яке зниження	60-89	1 при ДХН	1	2
	G3a	М'яко-помірна знижена	45-59	1	2	3
	G3b	Помірно-тяжке зниження	30-44	2	3	3
	G4	Тяжке зниження	15-29	3	3	4+
	G5	Ниркова недостатність	<15	4+	+4	4+

Профілактика ДХН є комплексним завданням, що включає різні види специфічної терапії: цукрознижувальну, антигіпертензивну, гіполіпідемічну, антитромботичну та ін. Одним з основних лікувальних заходів є дієта, в якій обмежено прийом простих вуглеводів і зберігається достатня кількість білка (0,8 г на 1 кг маси тіла на добу).

На стадії МАУ – не більш 1 г/кг в день білку, на стадії ХХН 1-3 – не більш 0,8 г/кг в день білку, на стадії ХХН 4 – 0,6-0,8 г/кг в день білку.

Рідину не можна обмежувати, але обов'язково слід додавати несолодкі соки, що містять калій. При вираженому зниженні ШКФ слід вирішити питання про перехід на низькобілкову дієту (не менш 30-40 г на добу) при обов'язковому регулярному контролі і забезпеченні достатньої калорійності їжі, щоб не допустити розвитку білково-енергетичної недостатності. При поєднанні ДХН і артеріальної гіпертензії важливо дотримуватися малосольової дієти (менше 5 г/добу кухонної солі, що відповідає менш 2 г/добу натрію). Своєчасне призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, при цільовому значенні артеріального тиску $\leq 130/80$ мм рт. ст. віддається обов'язковому прийому препаратів групи іАПФ чи БРА, чи прийомі препаратів прямого інгібітору реніну (аліскирену).

Ще треба обов'язково контролювати показники ліпідного обміну і дотримуватися наступних рівнів показників ліпідограми (табл. 4).

Таблиця 4. Цільові значення ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показники	Цільові значення ммоль/л, мг/%	
	чоловіки	жінки
Загальний холестерин	4,5 (<175,0)	
ХС-ЛПНЩ у осіб без ССЗ	<2,6 (<100,0)	
ХС-ЛПНЩ у осіб з ССЗ	<1,4 (<70,0)	
ХС-ЛПВЩ	>1,0 (>35)	>1,2 (>46)
Тригліцериди	<1,7 (<150)	

Найнадійнішим способом профілактики ДХН і основою лікування всіх її стадій є оптимальна компенсація ЦД (рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c <7,0 %).

Таким чином, в даний час є достатньо переконливі свідчення, що базові патофізіологічні механізми, що ведуть до розвитку і прогресуванню ДХН, однакові при обох типах ЦД. Однак при ЦД 2 типу виявлені додаткові фактори ушкодження, такі як ожиріння, дісліпідемія, гіперурикемія, що сприяють формуванню ДХН, яка є провідною причиною термінальної ниркової недостатності. Доведено, що розвиток ДХН при діабеті проходить кілька етапів – від доклінічних структурних пошкоджень тканини нирок в перші роки хвороби до дифузного або вузликового гломерулосклерозу через 15-20 років.

Прогностичними факторами ремісії ДХН є жорсткий контроль глікемії, контроль артеріальної гіпертензії, особливо в разі застосування блокаторів ренін-ангіо-

тензинової системи. Зворотній розвиток морфологічних змін тканини нирок при ДХН можливо лише при тривалому (більше 10 років) підтримці нормоглікемії. Вочевидь,

що молекулярні дослідження патогенетичних механізмів розвитку ДХН приведуть до розробки нових перспективних напрямків у профілактиці цієї патології.

Література

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
- Shestakova MV, Shamhalova MSh, Iarek-Marty' nova IIA i dr. Saharny' i' diabet i khronicheskaia bolezнь' pochek: dostizheniia, nereshenny'e problemy' i perspektivy' lecheniia. *Saharny' i' diabet* 2011; 1: 81-88
- Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013; 97(1): 1–18. (In Australia.)
- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1145–1151.
- Granier C, Makni K, Molina L et al. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 7922-8799
- Otu HH, Can H, Spentzos D, et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care.* 2007;30(3):638–643. doi: 10.2337/dc06-1656
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
- Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет.* 2012; 2: 38–45.
- Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
- Araki S. APOE polymorphism and diabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18 (2): 230–3.
- Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabet.* 2014; 5 (6): 809–16.
- Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vasc. Pharmacol.* 2013; 58 (4): 259–71.
- Dronavalli S., Duka L., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4 (8): 444–52.
- Horvat S., Jakas A. Peptide and amino acid glycation: new insights into the Maillard reaction. *J. Pept. Sci.* 2004; 10 (3): 119–37.
- Thorpe S.R., Baynes J.W. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids.* 2003; 25 (3–4): 275–81.
- Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. *Diabetologia.* 2001; 44 (2): 129–46.
- Hidalgo F.J., Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1043: 319–26
- Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. *J. Ren. Nutr.* 2013; 23 (3): 199–202.
- Twig G., Afek A., Derazne E., Tzur D., Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Tirosh A. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. *Diabet. Care.* 2014; 37 (11): 2989–95.
- Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 107–22.
- Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 83 (6): 996–8.
- Fedorova EY, Kutyrina IM. Mechanisms of progression of kidney injury in obesity. *Review. Nephrology and dialysis.* 2006; 8(2): 102_111.
- Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI, Zorin IV, Kulagina EP, Nikolaeva SN. Clinical and paphogenical aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint_Petersburg).* 2014; 18(3): 24_33.
- Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clinical nephrology.* 2017; (1): 3_11.
- Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, van Guldener C, Stehouwer CD, Smulders YM et al. Plasma adi_ponectin concentration has an in verse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3_5 chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2009; 72(1): 21_30.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4 Suppl 2): S81_S85. DOI: 10.1681/ASN.2005121332
- Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55(9): 2502_2509. DOI: 10.2337/db05_0603
- Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? *Curr Diab Rep.* 2005; 5(1): 30_35.
- Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein_overloaded proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(4): F640_F647.
- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *NEJM.* 2009; 360(1): 44_52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085
- Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2012; 8 (5): 336–44.
- Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J. Diabet.* 2014; 5 (6): 809–16.
- Macisaac R.J., Ekinici E.L., Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (Suppl. 2): 39–62.
- Jeon Y.L., Kim M.H., Lee W.I., Kang S.Y. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin. Lab.* 2013; 59 (11–12): 1221–9.
- You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305 (12): 1719–27.
- Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesion in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 82-97
- Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *The Scientific World Journal* 2009; 9:1127-1139
- Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 32-36
- Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54(6): 1626-1634
- Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteiuria in diabetic glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4: 39-45
- Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104-2113

42. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 2009; 221(2): 288-295
43. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4): 637-646
44. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (4): 556-63.
45. Demirel F, Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013; 5 (3): 145-9.
46. Zakhar'ina O.A., Tarasov A.A., Babaeva A.R. Current aspects of drug prevention and treatment of diabetic angiopathy. *Lekarstvennyy vestnik.* 2012; 6 (5): 14-22. (in Russian)
47. Ziyadeh F.N., Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr. Diabet. Rev.* 2008; 4 (1): 39-45.
48. Li J.J., Kwak S.J., Jung D.S., Kim J.J., Yoo T.H., Ryu D.R. et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007; Suppl. 106: S36-42.
49. Wolf G., Ziyadeh F.N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol.* 2007; 106 (2): 26-31.
50. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Semin. Nephrol.* 2003; 23 (6): 532-43.
51. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65 (6): 2309-20.
52. You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305 (12): 1719-27
53. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (4): 556-63.
54. Cherney D.Z., Scholey J.W., Daneman D., Dunger D.B., Dalton R.N., Moineddin R. et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet. Med.* 2012; 29 (10): 1297-302.
55. Har R., Scholey J.W., Daneman D., Mahmud F.H., Dekker R., Lai V. et al. The effect of renal hyperfiltration on urinary inflammatory cytokines/chemokines in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2013; 56 (5): 1166-73.
56. Prunotto M., Ghiggeri G., Bruschi M., Gabbiani G., Lescuyer P., Hocher B. et al. Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. *J. Proteomics.* 2011; 74 (10): 1855-70.
57. McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (1): 165-78.
58. Yokoyama H., Deckert T. Central role of TGF-beta in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: a hypothesis. *Diabet. Med.* 1996; 13 (4): 313-20.
59. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Pissas G., Liakopoulos V., Stefanidis The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35 (4): 592-9.
60. Joshi M.S., Berger P.J., Kaye D.M., Pearson J.T., Bauer J.A., Ritchie R.H. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40 (4): 253-61.
61. Gohda T., Tomino Y. Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: soluble TNF receptors. *Curr. Diabet. Rep.* 2013; 13 (4): 560-6.
62. Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объема функциональной активной ткани почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 2: 48-51.

Діабетична хвороба нирок

Сахарова Ю. В.

Резюме

Цукровий діабет — хронічне невиліковне захворювання, яке потребує постійного лікування протягом тривалого часу. Незважаючи на наявні успіхи в лікуванні цукрового діабету спостерігається зростання захворюваності як цукровим діабетом 1-го типу, так і цукровим діабетом 2-го типу. Згідно з прогнозами, до 2040 року число людей, які страждають на цукровий діабет у віці 20–79 років збільшиться до 642 мільйонів. Однак, попри наявні успіхи сьогодення, через понад 100 років з моменту розробки перших методів лікування цукрового діабету, це захворювання не тільки залишається однією з найбільших світових проблем, але і набуває все більшого поширення, приймаючи характер пандемії. Найбільша небезпека цукрового діабету пов'язана з ускладненнями, які характеризуються пошкодженням як периферичної нервової системи, так і пошкодженням судин, зокрема, з розвитком грізного ускладнення як діабетична нефропатія, яка розвивається у 30–40 % пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу і займає лідируючі позиції серед причин хронічної недостатності у всьому світі. У хворих на цукровий діабет 2-го типу діабетична нефропатія займає третє місце серед причин смерті після захворювань серцево-судинної системи і онкологічних патологій. Постійне розширення знань про механізми дії, що ушкоджує судини, і зокрема, ниркової патології при цукровому діабеті має важливу роль в прогнозі захворювання і лікування ускладнень цього захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, цукровий діабет 2-го типу, діабетична хвороба нирок, діабетична нефропатія, ускладнення.

Diabetes kidney disease

Yu. V. Sakharova

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic, incurable disease that requires constant treatment for a long time. Despite the existing successes in the treatment of diabetes, there is an increase in morbidity in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. According to the forecasts, by 2040 the number of people suffering from diabetes at the age of 20–79 will increase to 642 million. However, despite the present successes to over 100 years since the development of the first methods of treating diabetes, this disease not only remains one of the biggest problems in the world, but it is becoming more and more widespread, taking on a character of pandemic. The greatest danger of diabetes mellitus is associated with complications that are characterized by damage both the peripheral nervous system and damage to blood vessels, in particular, with the development of a formidable complex as diabetic nephropathy, which develops in 30–40 % of patients with type 1 and type 2 diabetes and takes a leading position among the causes of chronic kidney failure worldwide. In patients with type 2 diabetes diabetic nephropathy ranks third among the causes of death after cardiovascular system diseases and oncological pathologies. Constant expansion of knowledge about the mechanisms of action of damage to vessels, and in particular, renal pathology in diabetes has an important role in the prognosis of the disease and treatment of its complications. This is a review article about the diabetes kidney disease.

Keywords: Diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, diabetes kidney disease, diabetic nephropathy, complications.