

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-07

ПРОБЛЕМИ ГПОДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

А. П. Стахова

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

Київ

Резюме: З кожним роком збільшується кількість хворих на **цукровий діабет (ЦД)**, при недостатній компенсації якого розвиваються його хронічні ускладнення. Актуальною постає проблема розвитку **діабетичної нефропатії (ДН)**, яка є провідною причиною розвитку хронічного захворювання нирок у пацієнтів, які почали замісну ниркову терапію [1]. ДН характеризується **артеріальною гіпертензією**, прогресуючою **альбумінурією**, **гломерулосклерозом** і **зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)**, що призводить до термінальної стадії **ниркової недостатності** [2]. На жаль, на даний час не вдається вчасно запідозрити порушення ниркової функції, тому у лікарів, які мають справу із хворими на ЦД, має існувати певна настороженість щодо ДН. З цією метою необхідно щорічно проводити вимірювання екскреції альбуміну з сечею.

Ключові слова: діабетична нефропатія, екскреція альбуміну з сечею, альбумінурія, глікемія.

Вступ. ДН класично діагностується при підвищенні екскреції білка в сечі. Рання стадія характеризується невеликим збільшенням екскреції альбуміну з сечею (UAE), так звана **мікроальбумінурія** або початкова ДН [3]. Більш точно хвороба визначається наявністю макроальбумінурії або **протеїнурії**. У більшості випадків протеїнурія і зниження ШКФ відбуваються паралельно. Традиційно ШКФ зменшується у тому випадку, коли починається протеїнурія,

але не раніше. Тим не менш, сьогодні стає зрозуміло, що деякі пацієнти могли б мати ДН без збільшення UAE [4]. Близько 10% пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД) мають низьку ШКФ без мікро- або макроальбумінурії [5].

Поширеність. За даними ВООЗ, за останнє десятиріччя поширеність ЦД у країнах світу зросла в 1,5-2 рази і коливається в середньому від 1,5 до 3-4%, а в розвинутих країнах світу – до 8-10%. Кожні 10-15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. На сьогодні у світі налічується близько 400 млн. хворих на ЦД [6]. За прогнозами ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 року число хворих з ЦД збільшиться на 51%, а в країнах, що розвиваються, – на 170%. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2016 року загальна кількість хворих на ЦД в Україні становила 1 млн. 223 тис. 607 осіб. В Україні кількість хворих на ЦД становить близько 3 % від усього населення, що менше, ніж в інших країнах Європи (у Німеччині – 10,2%, Швеції — 7,3%, Франції — 6,2%, Іспанії — 9,9%). Нині в Україні понад більше 76 тисяч осіб з ЦД мають ускладнення у вигляді ДН.

Частота розвитку діабетичної нефропатії при ЦД досить висока: при ЦД 1 типу вона становить 25-40%, при ЦД 2 типу – 12-26%. Зазвичай діабетична нефропатія розвивається через 4-5 років після встановлення діагнозу цукрового діабету. Факторами ризику розвитку діабетичної нефропатії є генетична схильність, чоловіча стать, похилий вік, а факторами ризику її прогресування – альбумінурія у пацієнтів із вперше діагностованим ЦД, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія і куріння. Наявність протеїнурії в анамнезі у батьків різко підвищує ризик розвитку діабетичної нефропатії у дітей, що страждають ЦД [7].

Патогенез. У початковій фазі ДН характеризується клубочковою гіперфільтрацією, в результаті чого зменшується опір в аферентних і еферентних артеріолах клубочків, і, як наслідок, збільшується ниркова перфузія. Хоча механізми, які призводять до клубочкової гіперфільтрації, досі залишаються невизначеними,

ожиріння і вивільнення ряду прозапальних факторів і факторів росту відіграють важливу роль у розвитку гіперфільтрації [8]. У дослідженні, в якому проводилося порівняння рівня ендотеліну 1 (ЕТ-1) (важливий судиноконстриктор) та UAE, було виявлено, що його рівень в плазмі крові поступово підвищувався відповідно із збільшенням ступеня ДН. ДН обумовлена порушенням функції дрібних судин, структурними і функціональними змінами в мікроциркуляції. Існує дисбаланс між вазодилататорами і вазоконстрикторами при ЦД. ЕТ-1 є потужним судинозвужувальною речовиною і виявляється збільшується при мікроангіопатії при ЦД II типу. Судинна дисфункція ендотелію може передувати розвитку резистентності до інсуліну [9]. При діабетичній нефропатії протеїнурія в основному обумовлена порушенням структури і функції фільтраційної мембрани. Ранній дефект в ауторегуляції ниркового кровотоку полегшує відтік альбуміну з капілярів нирок клубочків і, таким чином, призводить до компенсаторного збільшення мезангіального матриксу, потовщення клубочкової базальної мембрани і ушкодження подоцитів. Крім того, механічне напруження, в результаті ниркової гіперперфузії, індукує вивільнення місцевих цитокінів (TNF- α), факторів росту (VEGF, TGF- β_1), холестерину і тригліцеридів, які викликають накопичення білків з позаклітинного матриксу, що призводить, в подальшому, до мезангіального гломерулосклерозу. Зниження TGF- β_1 , викликаючи блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, уповільнює прогресування ДН і зберігає клубочкову морфологію [10].

Стійка гіперглікемія є сильним фактором ризику для ДН і викликає проліферацію мезангіальних клітин та їх матриксу, а також потовщення базальної мембрани [11]. Гіперглікемія підвищує експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF) в подоцитах, що викликає підвищену проникність судин. Гіперглікемія також збільшує генерацію продуктів неферментативного глікозилювання білків шляхом активації альдольної редуктази і протеїнкінази С

(ПКС) [12]. Кінцеві продукти неферментативного глікозилювання, які пов'язані з колагеном і білками, складають базальну мембрану клубочків і роблять клубочковий бар'єр більш проникним для проходження білків, що призводить до збільшення UAE [13].

Запальні фактори відіграють важливу роль у розвитку тубулоінтерстиціального пошкодження, що призводить до накопичення макрофагів у тубулярному інтерстиції тваринних моделей, які створювалися з метою вивчення ДН [14]. Макрофаги продукують вільні радикали, цитокіни і протеази, які викликають тубулярне ушкодження [15].

Клініка. ЦД може призвести до змін в нирках, які відбуваються в кілька етапів. На ранніх стадіях, з 1 по 3, нирки здатні компенсувати збитки і немає ніяких об'єктивних ознак того, що пошкодження відбувається. Коли відбувається достатнє ушкодження, на стадіях 4 і 5, нирки втрачають здатність фільтрувати і очищати кров [16].

Стадія 1: стадія гіперфункції, коли з сечею виділяється нормальна кількість білка, але вже розвивається гіперфільтрація в ниркових клубочках. На цій дуже ранній стадії збільшується кровотік через нирки і, як наслідок, нирки самі незначно збільшуються. З'являється ця стадія з моменту розвитку початкових симптомів ЦД. Нормальний артеріальний тиск і контроль рівня цукру в крові на цьому етапі виступають дуже важливими чинниками запобігання будь-яких додаткових змін.

Стадія 2: стадія початкових структурних змін - розвивається через 2-5 років після початку розвитку ЦД. Нирки починають маніфестувати ушкодження, викликані на 1 стадії, у вигляді незначної кількості білка (альбуміну), що починає просочуватися в сечу. Нирки, як правило, намагаються утриматися від фільтрації білка в сечу. Морфологічно визначається потовщення гломерулярної базальної мембрани і експансія мезангію нирки. Альбумін у сечі в невеликій кількості (200 мкг або менше на 1 мг сечі) визначається за допомогою так званого лабораторного тесту

мікроальбумінурії

сечі.

На даному етапі лікування включає в себе виключення всіх тютюнових виробів, контроль артеріального тиску, підтримання рівня цукру в крові якомога ближче до нормального, використання інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або аналогічного препарату. Дотримання цих правил допомагає захистити нирки від будь-яких подальших ушкоджень.

Стадія 3: стадія нефропатії, що починається - розвивається через 5-10 років з моменту появи перших симптомів ЦД. Втрата альбуміну з сечею становлять понад 200 мкг в 1 мг але до 300 мкг/добу, на даному етапі зберігається нормальна або помірно знижена швидкість клубочкової фільтрації. Можливе використання напівкількісного методу вимірювання альбумінурії за допомогою так званого стержня. Лікування, як і раніше, буде зосереджено на контролі артеріального тиску і утримання рівня цукру крові якомога ближче до нормального.

Стадія 4: стадія клінічно вираженої нефропатії - нирки зазнали ще більшого пошкодження в результаті недостатньо контрольованого ЦД. Спостерігається не альбумінурія, а вже протеїнурія (вміст білка в сечі - більше 300 мг / добу), може розвиватися артеріальна гіпертензія, знижується швидкість клубочкової фільтрації, при біопсії тканини нирки визначається склероз більше ніж 50-75% клубочків, починають з'являтися ознаки пошкодження нирок. Ці ознаки можуть включати в себе набряки на ногах і ступнях, високий артеріальний тиск, а також високий рівень холестерину і тригліцеридів.

Лікування включає в себе підтримку функції нефронів, що залишилися, контроль артеріального тиску, утримання рівня цукру крові якомога стабільнішим.

Стадія 5: стадія хронічної ниркової недостатності - підвищений вміст креатиніну в крові (більше 0,132 ммоль / л), різко знижена швидкість клубочкової фільтрації. Ця стадія розвивається

через 15-20 років з моменту появи перших ознак ЦД. Пацієнт потребуватиме дороговартісного лікування, а також діалізу [16].

Згідно значень UAE, ДН можна розділити на стадії. Граничні значення, які використовуються, щоб охарактеризувати ці стадії, описані в табл. 1.

Діагностика. Першим кроком у скринінгу ДН є вимірювання альбуміну в ізольованому зразку сечі [19].

Результати альбумінурії в ізольованому зразку можуть бути виражені як концентрацією альбуміну (мг / л), так і альбумін - креатиніновим співвідношенням (мг / г) – табл.1.

Таблиця 1

Стадії діабетичної нефропатії, засновані на екскреції альбуміну з сечею (UAE)

Стадія	Сеча за певний час (мкг / хв) [17]	Сеча за 24 години (мг/24 год) [18]	Ізольовані зразки сечі	
			Концентрація альбуміну (мг/л)[17]	Співвідношення альбумін/креатинін (мг/г) [17]
Нормоальбумінурія	< 20	< 30	< 17	< 30
Мікроальбумінурія	20 - 199	30 - 299	17 - 173	30 - 299
Макроальбумінурія	≥ 200	≥ 300	≥ 174	≥ 300

Хоча концентрація альбуміну може залежати від розбавлення / концентрування сечі, цей метод є кращим вибором, враховуючи його вартість і точність [20]. Кожен негативний тест альбумінурії повинен бути підтвердженим в двох із трьох зразків, зібраних при трьох-шести місячній перерві, що пов'язано із добовою мінливістю

UAE [21]. Скринінг не повинен проводитися в умовах, які можуть призвести до збільшення UAE, таких як гематурія, гострі соматичні захворювання або лихоманка, інтенсивне фізичне тренування, недостатній контроль глікемії, неконтрольована артеріальна гіпертензія і декомпенсація серцевої недостатності. Бактеріурія також вважалася чинником, який може призвести до неточності у вимірювання альбуміну з сечею, але в нещодавньому дослідженні цей висновок не був підтвердженим, тому допускається, що немає необхідності виключення бактеріурії для вимірювання альбумінурії [22].

ДН-скринінг повинен бути виконаний тоді, коли у пацієнтів діагностується ЦД 2 типу, так як ці люди, можливо, мали латентний перебіг діабету протягом деякого часу. Для пацієнтів з ЦД 1-го типу рекомендується проводити скринінг, починаючи з п'ятого року після встановлення діагнозу ЦД, або раніше, якщо хвороба була недостатньо зкомпенсована, або якщо пацієнт є підлітком. У всіх випадках, коли альбумінурія знаходиться у межах норми, скринінг необхідно проводити щорічно [23].

Хоча вимірювання альбумінурії має важливе значення для діагностики ДН, є деякі пацієнти із зниженою ШКФ, коли значення UAE є нормальними. Виходячи з цього, у таких пацієнтів для визначення стадії хронічної хвороби нирок можна використовувати класифікацію National Kidney Foundation (табл. 2). Рекомендується на регулярній основі розраховувати ШКФ для проведення скринінгу ДН [24].

Таблиця 2

Стадії хронічної хвороби нирок

Стадія	Трактування	ШКФ (мл/хв/1,75 м ²)
1	Пошкодження нирок із ШКФ N або ↑	≥90
2	Пошкодження нирок із ШКФ незначно ↓	60-89

Продовження табл.2

3	ШКФ помірно ↓	30-59
4	ШКФ сильно ↓	15-29
5	Кінцева стадія хронічної ниркової недостатності	< 15 або діаліз

* Пошкодження нирок визначається відхиленнями в сечі і крові, візуалізації проявів або при морфологічному дослідженні.

Отже, просте визначення екскреції альбуміну з сечею дозволяє визначити наявність у хворого на ЦД ознак ДН і вчасно зреагувати. Таким чином, продовжити період якісного і активного життя, не турбуючись про можливу ниркову патологію та потребування інтенсивної терапії та можливість інвалідизації у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 73-81.
2. Wang Y., Wang C., Zhang X., Gu H.F., Wu L. Common drugs for stabilization of renal function in the progression of diabetic nephropathy and their relations with hypertension therapy. *Curr Diabetes Rev.* 2017 Feb 14. doi: 10.2174/1573399813666170214112115.
3. Cherney D.Z, Perkins B.A, Soleymanlou N. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587–597.
4. Ni W.J., Tang L.Q., Wei W. Research progress in signalling pathway in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Mar; 31(3):221-223.
5. Bakris G.L., Agarwal R., Chan J.C. et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):884-94.

6. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global report on diabetes. 2016. <http://www.who.int>.
7. М.Д. Тронько, А.Д. Чернобров. Епідеміологія цукрового діабету в Україні. 2015. - health-ua.com/article/1149.html
8. Tonneijck L, Muskiet M.H., Smits M.M. et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 31. pii: ASN.2016060666. doi: 10.1681/ASN.2016060666
9. Singh U., Singh R.G., Singh S, Singh S. Plasma endothelin level in hypertension and diabetes mellitus. *International Journal of Urology and Nephrology* Vol. 1 (1), pp. 7-9, September, 2013.
10. Toth-Manikowski S., Atta M.G. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. // *Journal Diabetes Research*.2015;2015:697010. Doi: 10.1155/2015/697010.
11. Reddy M.A., Zhang E., Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015; 58: 443-455.
12. Yasuda-Yamahara M., Kume, S., Tagawa A., et al. Emerging role of podocyte autophagy in the progression of diabetic nephropathy. *Autophagy* 11, 2015. 2385–2386.
13. Matsubara T., Araki M., Abe H. et al. Bone Morphogenetic Protein 4 and Smad1 Mediate Extracellular Matrix Production in the Development of Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2978-90.
14. Vijayasimha M., Padma V.V., Mujumdar S.K., Satyanarayana P. Evaluation of the diagnostic performance of new markers for acute kidney injury associated with contrast administration. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2013;18:116–21.
15. R.N.A Reassessment of the Pathophysiology of Progressive Cardiorenal Disorders.. *Med Clin North Am*. 2017 Jan;101(1):103-115.
16. Ayaka T., Akiko T., Miki K. et al. Postmeal triglyceridemia and variability of HbA1c and postmeal glycemia were predictors of

- annual decline in estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with different stages of nephropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2017; 16: 1.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl 1):S14–S80.
 18. MacIsaac R.J., Ekinci E.I., Jerums G. Markers of and Risk Factors for the Development and Progression of Diabetic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* Volume 63, Issue 2, Supplement 2, 2014, p. 39–62.
 19. AlFehaid A.A. Prevalence of microalbuminuria and its correlates among diabetic patients attending diabetic clinic at National Guard Hospital in Alhasa. *J Family Community Med.* 2017 Jan-Apr;24(1):1-5. doi: 10.4103/2230-8229.197174.
 20. Nah E.H., Cho S., Kim S., Cho H.I. Comparison of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes.. *Ann Lab Med.* 2017 Jan; 37(1):28-33.
 21. Solini A., Manca M.L., Penno G. et al. Prediction of Declining Renal Function and Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes by Metabolomics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):696-704
 22. Chiu P.F., Huang C.H., Liou H.H. et al. Long-term renal outcomes of episodic urinary tract infection in diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2013 Jan-Feb;27(1):41-3.
 23. Girndt M. Diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Internist (Berl).* 2017 Feb 13. doi: 10.1007/s00108-017-0195-2.
 24. Molitoris БюА. Rethinking CKD Evaluation: Should We Be Quantifying Basal or Stimulated GFR to Maximize Precision and Sensitivity? *Am J Kidney Dis.* 2017 Feb 17. pii: S0272-6386(17)30024-0. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.028.

РЕЗЮМЕ
ПРОБЛЕМЫ ГИПОДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИИ

Стахова А. П.

(Киев)

С каждым годом увеличивается количество больных сахарным диабетом (СД), при недостаточной компенсации которого развиваются его хронические осложнения. Актуальной встает проблема развития диабетической нефропатии (ДН), которая является ведущей причиной развития хронического заболевания почек у пациентов, которые начали заместительную почечную терапию. ДН характеризуется артериальной гипертензией, прогрессирующей альбуминурией, гломерулосклерозом и снижением скорости клубочковой фильтрации, что приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. К сожалению, в настоящее время не удастся вовремя заподозрить нарушение функции почек, поэтому у врачей, имеющих дело с больными СД, должно существовать определенное настороженность по ДН, для этого необходимо ежегодно проводить измерения экскреции альбумина с мочой.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, экскреция альбумина с мочой, альбуминурия, гликемия.

SUMMARY
ISSUES OF THE LOW DIAGNOSTICS OF DIABETIC
NEPHRONATHY

Stakhova A. P.

(Kyiv)

Every year the number of patients with diabetes mellitus (DM) is increasing, with the lack of its compensation the chronic complications are developing. The actual problem of diabetic nephropathy (DN) arises, which is a leading cause of chronic kidney disease in patients who

started renal replacement therapy. Diabetic nephropathy is characterized by hypertension, progressive albuminuria, glomerulosclerosis and declines in glomerular filtration rate leading to end stage renal disease. Unfortunately, impaired renal function currently is not suspected by doctors, who are dealing with patients with diabetes. They should be wary of DN. With the help of urinary albumin excretion every doctor may examine kidney functions annually.

Key words: diabetic nephropathy, urinary albumin excretion, albuminuria, glycemia.