

УДК 616.379–008.64 : 616.61

Малов В.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия*

Резюме. Среди причин дисфункции почек у больных сахарным диабетом (СД) – диабетическая нефропатия (ДН) и варианты инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Маркерами развития ДН являются альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При использовании современных чувствительных биомаркеров почечного повреждения появилась возможность диагностировать так называемую «нормоальбуминуриновую» ДН, на I стадии хронической болезни почек (ХБП). Профилактика и лечение ДН базируются на своевременной оценке и коррекции гипергликемии (ГГ) и артериальной гипертензии (АГ). ДН, нейропатия мочевого пузыря и снижение иммунитета предрасполагают к ИМП. Пути профилактики: поддержание оптимальной компенсации сахарного диабета с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина; адекватное и своевременное лечение микрососудистых осложнений СД; профилактическое назначение антибиотиков при частых обострениях ИМП; ограничение использования катетеров у пациентов с СД.

Ключевые слова: диабет, нефропатия, инфекции мочевыводящих путей.

Malov V.I.

CLINICAL VARIANTS OF RENAL DAMAGE IN DIABETES MELLITUS

Chita state Medical Academy

Summary – Among the causes of renal dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) - diabetic nephropathy (DN) and options for a urinary tract infection (UTI). Markers of NAM are albuminuria and glomerular filtration rate (GFR). When using modern sensitive biomarker of kidney damage appeared to diagnose so-called "normoalbuminurinouyu" NAM 1 stage of chronic kidney disease (CKD). Prevention and treatment of NAM are based on timely evaluation and correction of hyperglycemia (HG) and arterial hypertension (AH). Nam, bladder neuropathy and decreased immunity predispose to UTI. Ways of prevention: maintaining optimal diabetes compensation with the achievement of the target level of glycated hemoglobin; adequate and timely treatment of microvascular complications of diabetes; prophylactic antibiotics for frequent exacerbations of UTI; limiting the use of catheters in patients with diabetes.

Keywords: diabetes, nephropathy, urinary tract infection.

Введение. У пациентов с сахарным диабетом (СД) создаются благоприятные условия для возникновения почечной патологии. Пути возникновения поражения почек связаны с сосудистыми изменениями, ослаблением иммунитета, легком возникновении инфицирования мочевыводящих путей. Во всём мире лавинообразно увеличивается количество больных СД, особенно 2-го типа. Соответственно растёт и распространённость поражения почек. Поражение почек занимает 1-е место среди причин смерти при СД 1-го типа (СДТ1) и 2-е место при СД 2-го типа (СДТ2) [3], уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Самым частым поражением почек является диабетическая нефропатия (ДН). С одной стороны – она главная причина развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), с другой – благоприятный фон для инфекционных процессов в почках и мочевыводящих путях.

Диабетическая нефропатия резко снижает общую выживаемость больных сахарным диабетом [13], приводит к далеко зашедшей стадии хронической болезни почек (ХБП), нуждаемости в дорогостоящей заместительной почечной терапии [12]. Среди причин дисфункции почек у больных сахарным диабетом ДН является самой распространённой [10]. В связи с этим, вопросы ее профилактики, диагностики и терапии являются важной проблемой диабетологии и нефрологии.

Под термином "диабетическая нефропатия" (или «диабетический гломерулосклероз») понимают ряд типичных морфологических изменений почечной ткани, развивающихся при

СД 1 и 2 типа. Изменения происходят во всех структурах почечной ткани – клубочках, канальцах, интерстиции и сосудах (Смирнов А.В с соавт., 2013) [10].

В патогенезе ДН имеют место:

- ✓ метаболические последствия гипергликемии с образованием и накоплением в почках продуктов повышенного гликирования;
- ✓ формирование и прогрессирование гломерулярной гипертензии на фоне нарушений ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики и системной артериальной гипертензии (АГ);
- ✓ активация внутрпочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- ✓ повреждения, связанные с альбуминурией (АУ)/протеинурией;
- ✓ дисфункция подоцитов.

Эволюция ДН состоит в многолетнем постепенном развитии и прогрессировании типичных морфологических изменений почек. Маркерами процесса являются альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцениваемые в соответствии с Национальными рекомендациями [7] по ХБП. Выделяют 3 стадии эволюции ДН:

1. Стадия А₁ (субклинические структурные изменения, преклиническая). Морфологически: объём мезангиального матрикса (МезМ) нормальный (норм) или увеличен (ув); толщина гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) – ув; объём клубочка – норм; гломерулосклероз – отсутствует (отс), АУ <10–29 мг/сут, протеинурии (ПУ) нет, СКФ – норм или ув. Средний срок длительности этой стадии 2–5 лет.
2. Стадия А₂ (альбуминурия и начальное снижение функции почек). Объём МезМ и толщина ГБМ – ув или значительно ув; гломерулосклероз ±; АУ – 30–299 мг/сут; ПУ – отс; CRA – норм или снижена. Длится 6–13 лет.
3. Стадия А₃ (альбуминурия и прогрессирующее снижение функции почек). Объём МезМ, толщина ГБМ и объём клубочка – значительно ув; гломерулосклероз – значительно выражен.

При СДТ2 развитие ДН ускоряют системные сосудистые процессы – артериальная гипертензия, атеросклероз, дисфункция эндотелия сосудов, возрастные изменения. Они у половины больных предшествуют возникновению ДН и затрудняют диагностику. При обоих типах СД развитие стойкой протеинурии связано с нарастанием АГ и быстрым прогрессированием ДН до ХБП 4–5 ст.

Следует отметить, что при использовании современных чувствительных биомаркеров почечного повреждения появилась возможность диагностировать так называемую «нормоальбуминуриновую» ДН, на 1 стадии ХБП [1]. Этот путь развития ДН, как полагают исследователи, имеет место у больных с преобладанием макроангиопатий, с тубулоинтерстициальными повреждениями или с повторными или ненормализованными эпизодами острого повреждения почек.

Факторами, связанными с риском развития и прогрессированием ДН считаются: недостаточный контроль гипергликемии; раннее развитие СД 1-го типа; артериальная гипертензия; дислипидемия, мужской пол; наследственная предрасположенность [1, 10].

Профилактика и лечение ДН базируются на своевременной оценке и коррекции гипергликемии (ГГ) и артериальной гипертензии (АГ). Желательно с ранних стадий ДН вести пациентов эндокринологом совместно с нефрологом, чтобы максимально замедлить темп прогрессирования ДН.

В любой стадии ДН необходимо добиваться индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина). При уровне СКФ менее 45 мл/мин не следует использовать метформин, при СКФ менее 60 мл/мин не назначать глибенкламид, а при СКФ менее 30 мл/мин возникает необходимость коррекции дозы большинства препаратов, в том числе инсулина.

В коррекции АГ следует избегать снижения систолического АД менее 120 мм. рт. ст. и диастолического менее 70 мм. рт. ст. Препаратами первой линии являются ингибиторы АПФ и БРА. При недостаточном эффекте следует добавить диуретики. При СКФ > 50 мл/мин назначают тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах, а при более низких цифрах СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) неблагоприятно действуют на гломерулодинамику, в связи с чем их нецелесо-

образно применять в виде монотерапии, а использовать совместно с ИАПФ/БРА. Следует стремиться достигнуть целевого уровня АД.

Дозы ИАПФ/БРА для достижения антипротеинурического эффекта существенно выше тех, которые снижают АД, поэтому титровать дозу следует, ориентируясь на АУ/протеинурию (наращивание дозы, как правило, не приводит к дополнительному снижению АД) [2]. Коррекцию АД параллельно осуществляют с помощью препаратов других групп.

Для коррекции дислипидемии и с целью нефропротективного эффекта рекомендуется назначать статины или их комбинацию с эзетимибом. При СКФ < 30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина не изменяется, а доза других статинов следует уменьшать в 2–3 раза [7]. Целью гиполипидемической терапии при ДН является достижение уровня ЛПНП < 2,5 ммоль/л и ТГ < 1,8 ммоль/л у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [7]. Терапия осложнений и прогрессирующих нарушений функции почек включает диагностику и коррекцию анемии, метаболического ацидоза, дисэлектролитемии, фосфатно-кальциевого метаболизма.

Инфекции мочевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний среди пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). Важнейшими предрасполагающими факторами являются диабетическая нефропатия, нейропатия мочевого пузыря [8, 9] и снижение иммунитета [4]. Особенности ИМП на фоне СД являются распространенность бессимптомной бактериурии, инфицированность полирезистентными возбудителями и, в связи с этим, часто недостаточен эффект эмпирической антибактериальной терапии [9]. Наблюдается высокий риск развития рецидивов инфекции и присоединения осложнений (гнойный пиелонефрит, эмфизематозный пиелонефрит, абсцесс почки, папиллярный некроз).

В этиологии ИМП преобладают грамотрицательные аэробные микроорганизмы. 75% всех случаев приходится на *E. Coli*, около 15–25% – на других представителей энтеробактерий (прежде всего *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.*) и неферментирующих бактерий. При гнойно-деструктивных процессах высевают *Pseudomonas aeruginosa*, а из грамположительных микроорганизмов – *S. aureus*. Могут встречаться коагулазонегативные стафилококки и грибы (чаще *Candida albicans*). При эмфизематозных осложнениях (пиелонефрит, пиелит, цистит) возбудителями могут быть любые грамотрицательные организмы, обладающие способностью к ферментации глюкозы или лактозы в условиях ишемии в тканях почки.

Основными патогенетическими механизмами считаются:

- ✓ сниженная антибактериальная активность мочи и глюкозурия
- ✓ нарушение функции нейтрофилов (вследствие снижения иммунитета при длительной некомпенсированной гипергликемии)
- ✓ повышение адгезии бактерий к эпителию мочевыводящих путей (вследствие снижения антиадгезивной способности мочи и усиления адгезивной способности уроэпителиальных клеток)

Клиническая картина ИМП варьирует от симптомов острого цистита до тяжелой, но редко встречающейся формы эмфизематозного пиелонефрита с развитием уросепсиса. В типичных случаях клинические проявления пиелонефрита и цистита могут не отличаться от таковых при неосложненных инфекциях у пациентов без СД. Острый пиелонефрит проявляется лихорадкой, болью в поясничной области, отеком в области костевертебрального угла на стороне поражения, симптомами общей интоксикации. Часто поражение бывает двусторонним, при поражении верхних отделов МВП могут также появляться поражения нижних отделов МВП. Возможно также малосимптомное, латентное течение. Лихорадка может быть небольшой или отсутствовать даже при развитии тяжелых форм ИМП.

Одним из важных лабораторных признаков ИМП является пиурия более 10 лейкоцитов в осадке разовой порции центрифугированной мочи или в 1 мм³ нецентрифугированной мочи [9].

Клиническая диагностика тяжелых осложнений ИМП на фоне СД (перинефральный или кортикальный абсцесс, папиллярный некроз, эмфизематозные поражения МВП) в большинстве случаев напоминает таковую при остром пиелонефрите. Их можно заподозрить при отсутствии

эффекта от адекватной антибактериальной терапии в течение 72 часов. В пользу папиллярного некроза свидетельствует появления признаков острой почечной недостаточности при наличии выраженного мочевого синдрома. Клиническая картина эмфизематозного пиелонефрита подобна острому поражению верхних отделов МВП. Симптоматика может нарастать и приводить к формированию абсцесса с последующим его прорывом в паранефральное пространство.

При сахарном диабете, вследствие сосудистых нарушений, может развиваться ишемия сосочков почек, особенно если СД осложнен присоединившимися инфекционными осложнениями и неправильным применением анальгетиков [5]. Это может привести к *папиллярному некрозу*, проявляющемуся гематурией и пиурией. В этих случаях очень высок риск возникновения инфекции мочевыводящих путей. Способствовать этому может наличие неполного опорожнения мочевого пузыря вследствие периферической нейропатии. Возникает острое повреждение почек. Папиллярный некроз может быть одно- или двусторонним, сопровождаться поражением одного или нескольких сосочков.

При подозрении на папиллярный некроз (боль в поясничной области, озноб, повышение температуры, гематурия) проводится внутривенная урография или ретроградная пиелография. У части пациентов могут возникнуть явления острого почечного повреждения (ОПП).

Диагноз эмфизематозного пиелонефрита и пиелита подтверждается обнаружением газа на обзорном снимке, при внутривенной урографии или компьютерной томографии (КТ) почек. Важную роль играют ультразвуковое сканирование и магнитнорезонансная томография.

Главными клиническими симптомами являются острое начало с ухудшением общего состояния на фоне основного заболевания (сахарного диабета и др.), сильные боли в поясничной области, высокая лихорадка, озноб, олигурия, биохимические маркёры острого повреждения почек. Наблюдаются выраженная лейкоцитурия, гематурия и бактериурия.

Возможны выздоровление, летальный исход, а также переход в рецидивирующее течение. В последнем случае периодически возникают приступы болей в животе, пояснице, в области пораженной почки и мочеточника. В период рецидива повышена СОЭ, отмечаются лейкоцитоз, ограничение канальцевых функций и клубочковой фильтрации у некоторых больных. При экскреторной урографии выявляется деформация чашек, в поздних стадиях – картина обрубленных сосочков.

Диагноз основывается на внезапном появлении септического состояния и признаков острой почечной недостаточности при наличии выраженного мочевого синдрома.

Бактериурия при наличии 10^4 КОЕ/мл или более в 1 мл мочи в случае клинических или лабораторных симптомов осложненных форм ИМП считается надежным подтверждением диагноза. У пациентов с бессимптомным течением заболевания достоверным считается двукратное высеивание с интервалом не менее 24 часов одного и того же микроорганизма в титре более 10^5 КОЕ/мл. Кандидурией считается выделение *Candida spp* в титре более 10^3 КОЕ/мл при повторных (не менее 2) исследованиях.

В *лечении* ИМП при СД лежит применение адекватной антибактериальной терапии. Это требует знаний при эмпирической терапии о частоте встречаемости возможных возбудителей, их резистентности к антибактериальным средствам, а также о функциональном состоянии почек. Длительность антимикробной терапии ИМП на фоне СД увеличивается: острый цистит – не менее 7 дней, острый пиелонефрит – не менее 14 дней, апостематозный пиелонефрит – в течение 4–6 недель. Считается целесообразным проводить посев мочи после лечения (для профилактики рецидивов). При наличии диабетической нефропатии с нарушением азотовыделительной функции перед назначением антимикробных препаратов, необходимо определить клиренс креатинина и не назначать нефротоксичных препаратов. Отсутствие клинического эффекта от антибактериальной терапии в течение 72 часов является основанием для того, чтобы заподозрить развитие осложнений [5, 6].

В случае папиллонекроза лечение заключается в назначении антибиотиков широкого спектра действия (эритромицин и др.) и других препаратов, обладающих минимальной или умеренной нефротоксичностью [1]. Курс лечения обычно занимает 7–10 дней. При рецидивирующем папиллонекрозе, наряду с повторными курсами антибактериальной терапии, необхо-

димо проведение мероприятий по повышению реактивности организма. В случае появления олигоанурии, азотемии и электролитных нарушений проводится ликвидация признаков острой почечной недостаточности с помощью консервативных мероприятий и гемодиализа.

Редко встречающимся осложнением, возникающим на фоне СД, является развитие **кортикальных абсцессов почки** (термин «карбункул почки» в отечественной литературе). Причиной их является гематогенный занос инфекции из первичного очага, находящегося вне мочевыводящих путей.

Крайне редко встречается такая форма гнойного осложнения как **эмфизематозный пиелонефрит**. Он возникает вследствие множественного очагового бактериального нефрита, сопровождающегося развитием множественных интратенальных абсцессов, которые могут совершить прорыв в паранефральное пространство. При инструментальном обследовании таких пациентов в паренхиме почки выявляется наличие газа (он возникает вследствие с разложением глюкозы анаэробными или факультативно-анаэробными микроорганизмами). Гнойные осложнения часто нуждаются в хирургическом лечении (например, при абсцессах почек частота нефрэктомий приближается к 50%) [13]. Среди пациентов с развившимися кортикальными или интратенальными абсцессами имеет место высокая летальность (45%) даже при адекватной антибактериальной терапии [10].

Заключение. Учитывая высокую частоту и многоликость поражения почек у больных СД, следует проводить тщательное обследование пациентов, своевременную диагностику проявлений ДН, ИМП, с привлечением в необходимых случаях специалистов разного профиля (эндокринологов, нефрологов, урологов, микробиологов) с целью координации обследования пациентов, диагностики видов поражения почек и избрания тактики лечения.

Основными путями профилактики тяжелых осложнений со стороны мочевыделительной системы считаются [2, 9, 10]:

- ✓ поддержание оптимальной компенсации сахарного диабета с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина;
- ✓ адекватное и своевременное лечение микрососудистых осложнений СД;
- ✓ профилактическое назначение антибиотиков при частых обострениях ИМП (более двух в течение 6 месяцев);
- ✓ ограничение использования катетеров у пациентов с СД.

Литература

1. Вельков В.В. Нормоальбуминовая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация. [Электронный ресурс] <http://www.diakonlab.ru/nauka/prezentatsii/> (дата обращения 18 февраля 2017).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 344 с.
3. Диабетическая нефропатия. [Электронный ресурс] <http://www.medicalj.ru/diseases/urology/931-diabeticheskaya-nefropatiya> (дата обращения 9 сентября 2016).
4. Косинец Л. Н., Аламенко Г. П., Зуахара Бассам. Иммунологические аспекты пиелонефрита при сахарном диабете. Новости хирургии. 1998. 1:53–57.
5. Папиллярный некроз [Электронный ресурс] <http://www.rusmedserver.ru/razdel23/64.html> (дата обращения 19 февраля 2017).
6. Поздние осложнения сахарного диабета [Электронный ресурс] <http://swisscooperation.org.ua/pozdnie-oslozhneniya-saxarnogo-diabeta/> (дата обращения 19 февраля 2017).
7. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Швецов М.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Павлова И.П., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. [Электронный ресурс] <http://journal.nephrolog.ru/ckd/> (дата обращения 18 февраля 2017).
8. Терапевтические возможности препарата Канефрон Н при инфекциях мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом [Электронный ресурс] <https://medi.ru/info/87/> (дата обращения 19 февраля 2017).

9. Хайкина Е.В., Решедько Г.К., Морозов М.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом. *Клин. микробиол. антимикроб. Химиотер.* 2008. 10; 3:235–243.
10. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997; 314(7083):783-788.
11. Slinin Y., Ishani A., Rector T., Fitzgerald P., MacDonald R., Tacklind J., Rutks I., Wilt T.J. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5):747-769.
12. US Renal Data System: Annual Data Report, 2010 [Электронный ресурс] <https://www.usrds.org/adr.aspx> (дата обращения 18 февраля 2017).
13. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160(8):1093-1100.

References

1. Vel'kov V.V. Normoalbuminovaya diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers interpretation. [electronic resource] <http://www.diakonlab.ru/nauka/prezentatsii/> (date of the application 18 Feb 2017). (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes and hypertension. M.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2006. 344 с. (in Russian).
3. Diabetic nephropathy. [electronic resource] <http://www.medicalj.ru/diseases/urology/931-diabeticheskaya-nefropatiya> (date of the application 9 Sep 2016). (in Russian).
4. Kosinec L. N., Alamenko G. P., Zuahara Bassam. Immunological aspects of pyelonephritis in diabetes. *Novosti hirurgii.* 1998. 1:53–57. (in Russian).
5. Papillary Necrosis. [electronic resource] <http://www.rusmedserver.ru/razdel23/64.html> (date of the application 19 Feb 2017). (in Russian).
6. Late complications of diabetes [electronic resource] <http://swisscooperation.org.ua/pozdnie-oslozhneniya-saxarnogo-diabeta/> (date of the application 19 Feb 2017). (in Russian).
7. Smirnov A.V., Shilov E.M., Bobkova I.N., Shvecov M.V., Dobronravov V.A., Kajukov I.G., Pavlova IP, Shutov A.M. National guidelines. Chronic kidney disease: general provisions definition, diagnosis, skring, approaches to prevention and treatment. [electronic resource] <http://journal.nephrolog.ru/ckd/> (date of the application 18 Feb 2017). (in Russian).
8. The therapeutic capabilities of the drug Kanefron H for urinary tract infections in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome [electronic resource] <https://medi.ru/info/87/> (date of the application 19 Feb 2017). (in Russian).
9. Hajkina E.V., Reshed'ko G.K., Morozov M.V. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Klin. mikirobiol. antimikrob. Himioter.* 2008. 10; 3:235–243. (in Russian).
10. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 1997; 314(7083):783-788.
11. Slinin Y., Ishani A., Rector T., Fitzgerald P., MacDonald R., Tacklind J., Rutks I., Wilt T.J. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5):747-769.
12. US Renal Data System: Annual Data Report, 2010 [electronic resource] <https://www.usrds.org/adr.aspx> (date of the application 18 Feb 2017).
13. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160(8):1093-1100.