

# ★★★ Клинические рекомендации Сахарный диабет с поражением почек (взрослые и дети) Сокращённый вариант

Год утверждения: 2016

Профессиональные ассоциации:

**Российская ассоциация эндокринологов**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Краткая информация
2. Диагностика
3. Лечение
4. Реабилитация
5. Профилактика
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, персистирующие более 3 месяцев, вне зависимости от первичного диагноза.

Варианты почечной патологии при СД:

- диабетический гломерулосклероз,
- инфекция мочевых путей,
- хронический гломерулонефрит,
- лекарственный нефрит,
- атеросклеротический стеноз почечных артерий,
- тубулоинтерстициальный фиброз,
- другие.

## 1.2 Этиология и патогенез

Диабетическая нефропатия (ДН) — результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

Факторы *развития* диабетической нефропатии:

- Метаболический – **гипергликемия**
- Нефротоксический – **гиперлипидемия**
- Негемодинамический – **протеинурия**
- Гемодинамический – **внутриклубочковая гипертензия**
- Независимый - **курение**



Риск развития ДН детерминирован генетическими факторами, это осложнение развивается только у 30–45% больных СД1 и СД2.

Факторы *прогрессирования* диабетической нефропатии:

- Артериальная гипертензия
- Внутриклубочковая гипертензия
- Анемия
- Курение

Хроническая болезнь почек (ХБП) независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентна ИБС по риску осложнений.

## 1.3 Эпидемиология

Частота развития ДН зависит от длительности заболевания, максимальный пик - 15 - 20 лет течения СД.

Распространенность ДН при СД1 и СД2 ~ 30%.

В России обеспечены диализом 12.2% больных СД, реальная потребность - 30-40%.

Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших гемодиализ, наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами.

Более высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки - оптимальный метод лечения.

## 1.4 Кодирование по МКБ-10:

E10.2 - Инсулинзависимый СД с поражением почек

E11.2 - Инсулиннезависимый СД с поражением почек

E10.7 - Инсулинзависимый СД с множественными осложнениями

E11.7 - Инсулиннезависимый СД с множественными осложнениями

E13.2 - Другие уточненные формы СД с поражением почек

E13.7 - Другие уточненные формы СД с множественными осложнениями

E14.2 – СД неуточненный с поражением глаз

E14.7 – СД неуточненный с множественными осложнениями

## 1.5 Классификация

Оценка **стадии** почечной патологии - по **величине СКФ**, наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов.

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1.73м <sup>2</sup> )
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Важный **показатель почечной функции** - уровень экскреции **альбумина** с мочой.

Количественные показатели экскреции альбумина определяются радиоиммунными, иммуноферментными и иммунотурбодимитрическими методами.

Альтернативный метод количественной оценки альбуминурии - измерение **отношения альбумин/креатинин (А/Кр)** в нефиксированном по времени произвольном образце мочи.

Максимально коррелирует 24-часовой экскреции альбумина первая утренняя порция мочи.

**Категории альбуминурии** со скоростью экскреции альбумина (СЭА):

- Норма или незначительно повышена (А1) А/Кр <3 мг/ммоль (<30 мг/г) СЭА <30 мг/сут
- Умеренно повышена (А2) А/Кр 3-30 мг/ммоль (30-300 мг/г) СЭА 30-300
- Значительно повышена (А3) А/Кр >30 мг/ммоль (>300 мг/г) СЭА >300

**Градации альбуминурии** в утренней порции:

Нормо - <20 мкг/мин,

Микро – 20-199 мкг/мин,

Макроальбуминурия ≥200 мкг/мин.

## 2. Диагностика

### 2.1. Жалобы и анамнез

У больных СД2 и у большинства больных СД1 при ХБП С1-3а А1-2 специфические симптомы отсутствуют.

При ХБП С4-5:

- слабость,
- сонливость,
- быстрая утомляемость,
- выраженные стойкие отёки,
- стабильно повышенное АД,
- тошнота, иногда рвота без облегчения состояния.

## 2.2. Физикальное обследование

При ХБП С3-5 А3:

- отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица,
- нарастание и постоянно повышенное АД у 80-90% больных.

## 2.3. Лабораторная диагностика

Всем больным СД 1 и СД 2 с анамнезом более 5 лет ежегодно:

- общий анализ мочи,
- анализ утренней порции мочи на соотношение альбумин/креатинин.

Всем пациентам с СД рекомендовано:

- определение уровня креатинина сыворотки,
- расчет СКФ по формуле СКD-EPI,
- определение в случайной порции мочи отношения альбумин/креатинин.

## 2.5 Иная диагностика

**Консультация нефролога** при трудностях этиологической диагностики патологии почек и/или её стремительного прогрессирования.

Классические морфологические признаки диабетического гломерулосклероза наиболее часто определяются при СД1 с диабетической нефропатией (ДН).

Морфология более гетерогенна при СД2 с почечной дисфункцией, при протеинурии атипичные структурные изменения - в 30% случаев.

По необходимости:

- дуплексное УЗИ почек и почечных сосудов;
- ангиография почечных сосудов для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.

Рекомендован кардиоваскулярный скрининг всем больным СД и ДН.

## 3. Лечение

### 3.1. Консервативное лечение

#### (САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ)



Достижение компенсации углеводного обмена для профилактики развития и замедления прогрессирования ХБП.

При СД и ХБП **целевые уровни HbA1c** по рекомендациям Национального почечного фонда США (NKF KDOQI):

HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для профилактики микроваскулярных осложнений, включая ДН.

При риске гипогликемий целевой уровень HbA1c <8,0%.

При ХБП С3-С5 с учетом повышения риска гипогликемий показана **коррекция дозы** сахароснижающих препаратов/инсулина.

Наиболее эффективное снижение HbA1c обеспечивает **инсулинотерапия**.

На 4-5 стадиях ХБП **потребность в инсулине** может снижаться из-за замедления его деградации, снижения катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопроотеинемией.

**Аналоги инсулина** предпочтительны при автономной нейропатии у пациентов с ХБП, поскольку минимизируют риск гипогликемий и не требуют мониторинга гликемии.

Возможно развитие **инсулинорезистентности** из-за уремических токсинов, дефицита витамина D, ожирения, глюкозы диализных растворов.

**Препараты сульфонилмочевины** - выраженный гипогликемический эффект, усиливающийся при снижении СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов.

Повышают риск гипогликемии на фоне **препаратов сульфонилмочевины**:

- высокие дозы,
- пропуск приёма углеводов,
- недостаток питания,
- сниженный аппетит,
- чрезмерный приём алкоголя,
- печёночная дисфункция,
- сердечная недостаточность,
- пожилой возраст,
- взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфониламиды, гемифиброзил, варфарин и др.).

При развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст) возможны в редуцированной дозе **гликлазид, глимепирид, гликвидон** при адекватном контроле гликемии.

Меньше риск гипогликемий у представителя **группы глинидов – репаглинида**, обладающего стимулирующим влиянием на секрецию инсулина, не противопоказан при ХБП и диализе.

**Глитазоны** обладают сахароснижающим эффектом и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии. Ассоциированы с задержкой жидкости, прибавкой массы тела,

ухудшением сердечной недостаточности, остеопорозом (особенно менопаузальным), раком мочевого пузыря. С осторожностью используют при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Ингибиторы альфа-глюкозидазы** - ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея). **Не рекомендуются** при снижении почечной функции.

**Препараты инкретинового ряда** перспективны для метаболического контроля в комплексной терапии СД2 и ХБП.



При применении **агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (αГПП-1)** у пациентов с ХБП возможны гастроинтерстициальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др.), чаще при применении **эксенатида**.

Применение **αГПП-1** требует контроля концентрации **иммуносупрессантов** у лиц с трансплантированной почкой.

**Эксенатид** может усугубить почечную дисфункцию при сочетании с **ИАПФ+диуретик**.

При СКФ 30-50 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> осторожное назначение **эксенатида** под контролем функции почек. Противопоказан при СКФ менее 30 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>.

Препарат группы αГПП-1 – **лираглутид** демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим однократное введение.

**Лираглутид** при ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировал значимого повышения экспозиции и риска развития побочных эффектов.

**Противопоказан лираглутид** при тяжелых нарушениях функции почек, а также при терминальной ПН.

Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% **лираглутида** связывается с белками крови.

В монотерапии **ингибиторы дипептидилпептидазы -4 (ИДПП-4)** обладают меньшим риском гипогликемий и возможных побочных гастроинтерстициальных эффектов.

Применение **ИДПП-4** (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП.

Рекомендована **отмена метформина** при СКФ менее 45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП С3б).

Неоправданная и преждевременная **отмена метформина** может ухудшить контроль гликемии и привести к назначению других сахароснижающих агентов, имеющих проблемы безопасности.

Возможно применение **метформина**, включая ХБП 3 стадии с учетом других ограничений (анемия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редукцией дозы, а также мониторингом функции почек.

Не рекомендуется инициировать терапию **метформином на стадии ХБП 3в**.

(АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ)

**Комбинированная антигипертензивная терапия** рекомендована для достижения целевого АД менее/равно 140/85 мм рт.ст. при умеренной альбуминурии и менее/равно 130/85 мм рт.ст. при значительной альбуминурии.

По Алгоритмам специализированной медицинской помощи, на фоне антигипертензивной терапии у больных СД целевое значение АД, включая больных с ХБП, **120-140/70-85** мм.рт.ст.

Показаны антигипертензивные средства:

- ИАПФ,
- БРА,
- петлевые диуретики,
- блокаторы симпатической системы.

При СД высока частота ортостатической гипотонии, что требует индивидуализации целевого АД.

Для небеременных пациентов с умеренной или значительной альбуминурией рекомендованы **ИАПФ** или **БРА** с мониторингом калия и креатинина даже при нормальном АД.

Нефропротективный эффект от применения ИАПФ развивается только у 50% больных с ДН.

Ренопротективный эффект длительной терапии БРА, в отличие от ИАПФ, у больных СД не зависит от полиморфизма гена АПФ (DD или II), БРА реже вызывают гиперкалиемию.

При СД с нормальным уровнем АД и альбуминурией А2 и А3 показаны БРА или ИАПФ, цель лечения диабетического поражения почек - снижение степени альбуминурии.

Применение ИАПФ и БРА требует регулярного мониторинга уровня калия и креатинина.

Почечная недостаточность не противопоказание для ИАПФ и БРА, целесообразность их назначения решается в индивидуальном порядке с обязательным *контролем калия и креатинина* перед назначением, после 10 дней лечения и далее ежемесячно.

Немедленная отмена блокаторов РААС при дестабилизации почечной гемодинамики:

- при стойком повышении креатинина на 30-50% после снижения дозы препарата
- повышение креатинина более чем 50% сразу после назначения препарата.

В клинических исследованиях не удалось подтвердить безопасность и эффективность комбинации ИАПФ+БРА у больных СД.

При моностеральном стенозе почечных артерий прием ИАПФ и БРА необходим для максимальной нефропротекции контралатеральной почки.

При тотальной ишемии ИАПФ и БРА могут вызвать резкое снижение СКФ за счёт критического снижения клубочкового давления.

После успешной реваскуляризации почек блокаторы РААС необходимы для длительной нефропротекции вне зависимости от АД.

Феномен «ускользания ингибиции альдостерона» развивается у 20% пациентов с сердечной недостаточностью и у 40% с ДН, преодолевается применением селективного антагониста рецепторов альдостерона - **эплеренона**.

У большинства больных СД с ДН не удается достичь целевого АД без **антигипертензивных препаратов других групп**.

(СТАТИНЫ)

При дислипидемии рекомендованы **статины**, обладающие умеренным антипротеинурическим действием.

Не рекомендованы статины больным СД на гемодиализе при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения.

При СД с выраженными стадиями ХБП целевой уровень ЛПНП - менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).



(АСПИРИН)

Рекомендованы **антиагреганты** для кардиопротекции при отсутствии противопоказаний.

**Аспирин** имеет особую значимость при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для профилактики сердечно-сосудистых событий.

(ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ)

Рекомендованы **препараты железа и эритропоэтин (ЭЭС)** при почечной анемии у больных СД с ХБП С3-С5.

Пациенту с ХБП (додиализные стадии) и анемией следует провести пробную терапию препаратами железа в/в или 1-3 месячный курс р.о.

Без использования ЭСС желательнее увеличить Hb, НТС ≤30% и ферритин ≤500 нг/мл (мкг/л).

Обсуждается начало ЭСС при ХБП без диализа и **Hb <100 г/л** на основании скорости снижения Hb, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и симптомов анемии.

У пациентов с ХБП 5 на диализе при Hb 90 и 100 г/л рекомендована терапия ЭСС для предотвращения падения Hb.

У взрослых с ХБП не рекомендуются ЭСС для поддержания Hb выше 115г/л.

У всех взрослых, получающих ЭСС, не рекомендовано намеренное увеличение Hb выше 130 г/л.

Использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторными органами. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги.

Не рекомендуются для дополнительной терапии анемии андрогены, витамин С, D и E, фолиевая кислота, L-карнитин и пентоксифиллин.

При лечении хронической анемии для минимизации общих рисков рекомендовано избегать, где возможно, переливания эритроцитов.

(МИКРОЭЛЕМЕНТЫ)

При **калии** более 5,5 ммоль/л наряду с диетой рекомендуются ионообменные смолы - 15 г полистиролсульфоната натрия внутрь 4 раза в день (не зарегистрирован в РФ) и петлевые диуретики.

При более значимом повышении калия, угрожающем остановкой сердца (на ЭКГ – удлинение PQ, расширение QRS, сглаженность P), решается вопрос о гемодиализе.



При ХБП С3-С5 рекомендовано достижение целевых уровней показателей фосфорно-кальциевого обмена.

При СКФ <45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП 3в-5) для определения базовых значений и дальнейшего прогноза ежегодно измеряют уровни кальция, фосфора, паратгормона (ПГ), щелочной фосфатазы.

При СКФ <45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП 3в-5) уровень фосфора поддерживается в пределах нормы.

При значениях интактного ПГ выше нормы необходимо оценить гиперфосфатемию, гипокальциемию и дефицит витамина D.

При ХБП до диализа для нормализации ПГ не рекомендуется рутинно витамин D или его аналоги при отсутствии дефицита.

При СКФ <30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП 4-5) не рекомендуются бисфосфонаты без очень серьезных клинических показаний.

При СКФ <45 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> рутинное измерение показателей минеральной плотности кости не показано, поскольку не предсказывает риска переломов.

Показания для заместительной почечной терапии при снижении СКФ <15 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>:

- тяжелая гипергидратация с риском отека легких,
- электролитные нарушения,
- нарастание белково-энергетической недостаточности,
- метаболический ацидоз,
- неконтролируемое АД,
- серозит,
- выраженный зуд.

Выбор диализной терапии должен быть индивидуальным: ГД, перитонеальный диализ и трансплантации почки.

По рекомендациям KDIGO преимущества для трансплантации почки от живого донора имеют лица со СКФ <20 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> при необратимом прогрессировании ХБП в последние 6-12 месяцев.

Рекомендовано лечение кардиальной патологии в полном объеме и в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

При проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, контроль состояния больного и мониторинг СКФ и калия сыворотки крови.

При СКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (СКФ 3а-5) повышены сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов.

#### 4. Реабилитация

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПЖИП) - высокоэффективный метод лечения больных СД и терминальной ПН.

Ранняя додиализная трансплантация почки от живого донора наиболее предпочтительна.

Постоянная подкожная инфузия инсулина помпой с устройством для непрерывного мониторинга гликемии при СД 1 и трансплантированной почкой по результату сопоставимы с пересадкой поджелудочной железы и почки, но с меньшим риском развития посттрансплантационных осложнений.

## 5. Профилактика

Достижение и стойкое поддержание целевых уровней гликемии, АЛ, липидов.

## 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

### Применение лекарственных препаратов при ХБП

Необходимо учитывать СКФ для расчета доз препаратов.

При потенциально токсичных или препаратов с узким диапазоном, и неприменимости расчетных формул (дефицит мышечной массы) расчет СКФ – по клиренсу или концентрации цистатина С.

При СКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП 3а-5) и тяжелых заболеваниях, повышающих риск острого повреждения почек, рекомендована **временная отмена** потенциально нефротоксичных и препаратов с почечной элиминацией:

- блокаторы РААС,
- диуретики,
- НПВС,
- метформин,
- препараты лития,
- дигоксин и др.

Не рекомендуются средства из трав.

Обязательна предварительная консультация врача при приеме каких-либо препаратов и БАД.

Независимо от уровня СКФ мониторинг электролитов и концентрации препарата у всех принимающих потенциально нефротоксичные препараты.

Не противопоказана терапия других заболеваний, прежде всего ЗНО, при условии коррекции доз цитостатиков по уровню СКФ.

### Визуализирующие исследования при ХБП

Оценить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития острого почечного повреждения.

Рекомендации KDIGO по использованию йодсодержащих рентгенконтрастов при СКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (ХБП 3а-5):

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов
- Использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата
- Отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования
- Адекватная гидратация физраствором до, вовремя и после исследования
- Оценка СКФ через 48-96 часов после исследования

При СКФ <30мл/мин/1.73 м2 (ХБП 4-5) возможны **гадолиниевые препараты** на основе макроциклических хелатных комплексов.

При СКФ <15мл/мин/1.73 м2 (ХБП5) гадолиниевые препараты **не рекомендуются**, только в случаях безальтернативной крайней необходимости.