ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра факультетской терапии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

Д. м. н. проф. Шишкин А.Н.

« »\_\_\_\_\_\_\_\_2019 г.

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

на

тему: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ В ДИАЛИЗНЫЙ ПЕРИОД

Выполнил:

Студент 13. С03-м группы

Нуриева Лейла

Эльхан кызы

Научный руководитель

д. м. н., проф.

Шишкин Александр

Николаевич

Санкт-Петербург

2019 год**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Перечень условных обозначений и символов ………………………………3

Введение ……………………………………………………………………….5

Основная часть…………………………………………………………………7

Глава 1. Обзор литературы………………..………………………………… 7

Эпидемиология………………………………………………………………8

Патогенез……………………………………………………………………. 8

Роль гипергликемии в развитии ДН…………………………………….10

Роль РААС в развитии ДН ………………………………………………10

Роль ЛПВП в развитии ДН ………………………………………………11

Классификация ДН………………………………………………………….13

Диагностика………………………………………………………………….16

Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек………………..20

Ведение больных с ДН……………………………………………………….22

Глава 2. Материалы и методы исследования…………………………………29

Глава 3. Результаты исследования и обсуждение…………………………….33

Заключение………………………………………………………………………46

Выводы…………………………………………………………………………..48

Практические рекомендации …………………………………………………..49

Список литературы………………………………………………………………50

**Перечень условных обозначений и символов**

ДН – диабетическая нефропатия

СД – сахарный диабет

ЗПТ- заместительная почечная терапия

ЗГДТ – заместительная гемодиализная терапия

ГД – гемодиализ

ПГД – программный гемодиализ

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН – хронический гломерулонефрит

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

МАУ – микроальбуминурия

НАУ – нормоальбуминурия

РААС – ренин – ангиотензин - альдестероновая система

ЛПВП- липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ТГ - триглицериды

ИМ – инфаркт миокарда

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ЭСА- эритропоэтин стимулирующий агент

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

**ВВЕДЕНИЕ**

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из самых частых и серьезных хронических осложнений сахарного диабета (СД) как 1-го, так и 2 типа, которое возникает в результате микрососудистых поражений почечных клубочков и определяет распространённость хронической болезни почек.

Диабетическая нефропатия – это комплексное хроническое заболевание, требующее постоянной медицинской помощи с мультифакторными стратегиями гликемического контроля, кардио- и нефропротекции. На сегодняшний день в большинстве развитых стран, 20-50% от общего количества пациентов, получающих лечение заместительной почечной терапией (ЗПТ), составляют больные ДН [1]. Важно понимать, что для предотвращения острых и снижения риска хронических осложнений гемодиализной терапии ДН решающее значение имеет постоянное обучение пациентов самообслуживанию и рациональное их ведение с момента постановки диагноза.

Актуальность темы исследования обусловлена сохранением тенденции к неуклонному росту количества больных, нуждающихся в постоянном получении гемодиализной терапии, которая ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, и, в конечном итоге, приводит к увеличению смертности.

Целью настоящего исследования является определение особенностей клинического течения диабетической нефропатии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом для улучшения прогноза и качества жизни.

Для достижения данной цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Установить встречаемость и структуру сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетической нефропатией, получающих лечение программным гемодиализом;
2. Оценить влияние сеанса гемодиализа на динамику среднего артериального давления;
3. Проанализировать связь длительности получения заместительной почечной терапии с показателями артериальной гипертензии у больных с диабетической нефропатией;
4. Проследить связь между длительностью получения заместительной почечной терапии и показателями гликированного гемоглобина;
5. Провести сравнительную оценку анемического синдрома у больных с диабетической нефропатией в зависимости от типа сахарного диабета;
6. Клиническая оценка эффективности гемодиализной и антианемической терапии на показатели гемоглобина.

Научная новизна данного исследования заключается в рассмотрении осложнений ведения больных с диабетической нефропатией, получающих лечение программным гемодиализом.

Принципиально важным моментом для ведения больных ДН является раннее прогнозирование факторов риска развития осложнений, связанных с получением больными заместительной терапии и своевременная их коррекция.

Выявление особенностей ведения исследуемых больных позволит оптимизировать режим заместительной гемодиализной терапии и снизить риск сердечно - сосудистой летальности.

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

С 1998 года диабетическая нефропатия стала основной причиной хронического гемодиализа. Диабетическая нефропатия по-прежнему составляет значительную долю всех случаев хронической болезни почек (ХБП) и остается одной из самых распространенных причин хронического гемодиализа среди всех заболеваний почек [2], что приводит к росту экономических расходов в здравоохранение и представляет собой неотъемлемую медико-социальную проблему, представляющую на сегодняшний день высокий интерес.

Целый ряд научных исследований обосновали данные свидетельствующие, что почечные и сердечно-сосудистые события и смертность от этих причин значительно чаще встречаются у пациентов с микро- или макроальбуминурией по сравнению с наблюдаемой группой с нормоальбуминурией при СКФ меньше 60 мл / мин / 1,73 что говорит о том, что для профилактики и ранней диагностики важно определение данных показателей для лиц группы риска.

В то время как ДН является основной причиной почечной недостаточности, нуждающейся в заместительная почечной терапии в большинстве стран мира, понимание ее патогенеза остается неясным и сложным.

Гемодинамические и метаболические факторы, которые вызывают функциональные нарушения почек при сахарном диабете приводят к ранним изменениям в структуре и функция подоцитов, в частности, к гломерулосклерозу.

**Эпидемиология диабетической нефропатии**

В целом, численность больных сахарным диабетом в Российской Федерации по данным 2007-2017гг растет и составляет 4 498 955(3,06 % всего населения страны). При этом на долю СД 2 типа приходится – 92,1% (4,15 млн). Среди женского населения СД 2 типа встречается существенно чаще (71%), чем среди мужского пола (29%), а по мере увеличения возраста имеется тенденция к снижению доли мужчин [1].

Средний возраст дебюта сахарного диабета 2 типа может наблюдаться в любом возрасте, но по данным исследованиям 2017 составила в среднем 57,8 лет, при этом в последние 5 лет отмечалось снижение количества новых «регистрируемых» случаев [2,3].

Причинами смерти пациентов с СД, по данным 2017 г., ведущие позиции продолжает занимать патология сердечно-сосудистой системы, хроническая болезнь почек в терминальной стадии поражения занимает 6-е место[1].

Микроальбуминурия, как первый клинический признак поражения почек, развивается у 20-30 % больных СД 1 типа в среднем через 15 лет после манифестации, а терминальную стадию ХБП через 20-30 лет с момента постановки диагноза СД 1 выявляют у 4-17% больных [5]. Тенденция к прогрессированию наблюдается для пациентов сахарным диабетом 2 типа в течении 10 лет и составил 40% с начала манифестации заболевания [6].

**Патогенез диабетической нефропатии**

Имея некоторые данные о механизмах развития воспалительного процесса, можно своевременно выявить и спрогнозировать риск возникновения и прогрессирования диабетического поражения почек. На сегодняшний день предложено несколько теорий патогенеза диабетической нефропатии, наиболее изучены три из них [7]:

***Генетическая***

Основополагающее исследование Seaquist, проведенное уже в 1989 году, доказало, что предрасполагающим фактором риска для начала развития диабетической нефропатии является наличие генетической отягощённости по болезням почек в семейном анамнезе. Исследователи определили ассоциации генов, восприимчивых к диабетической нефропатии у больных СД 1типа в локусах генов FRMD3 и CARS [8].

***Метаболическая и гемодинамическая***

В патогенезе развития структурного повреждения почек у пациентов с сахарным диабетом роль пускового механизма отводится гипергликемии. Исследования in vitro продемонстрировали, что гипергликемия индуцирует производство матрикса мезангиальных клеток и их апоптоз затем, в следствии длительного процесса, постепенно снижаются специфические функции органов и тканей: аномалии гомеостаза кровотока и нарушение проницаемости сосудов в почечных клубочках. Увеличение давления внутрикапиллярного кровотока приводит к снижению продукции оксида азота и, в конечном итоге, способствует повышению чувствительности к ангиотензину II. На ранних стадиях повышенная проницаемость обратима, но при постоянном пусковом эффекте гипергликемии поражения становятся необратимыми [8,9].

Морфологически диабетическая нефропатия характеризуется признаками фиброзных изменений клубочков вследствие повышенного синтеза и изменения матричных компонентов мембран клубочков.

Гистологически типичным проявлением диабетического гломерулосклероза является утолщение гломерулярной базальной мембраны, увеличение объема основного вещества, диффузный или узелковый мезангиального склероз (синдром Киммельстил-Уилсона), артериологиалиноз [5].

**Роль гипергликемии в развитии ДН**

Основополагающим в понимании патогенеза ДН стало открытие Бреннера и Хостеллера, описавших феномен внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации [6].

Развитию данного механизма способствует хроническая гипергликемия, вызывающая функциональные изменения в почках, а в последствии, структурные, которые не сопровождаются симптомами, но в конечном итоге приводят к возникновению микроальбуминурии (МАУ). Продолжительное действие мощного гидравлического пресса («shear stress») вызывает механическое раздражение прилежащих клубочковых структур, что способствует коллагеновой гиперпродукции, депонированию его в мезангий, а затем развитию склеротических процессов, повреждению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка.

**Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Ангиотензин II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани опосредованно через выброс цитокинов и факторов роста.

Несмотря на то, что продолжительное время существовало мнение о специфичности проявления ДН при СД1 и СД2 типов, на сегодняшний день вполне убедительны свидетельства, что базовые патофизиологические механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию ДН, одинаковы при любых типах сахарного диабета.

Однако при СД2 имеют место дополнительные предсуществующие факторы повреждения почек (ожирение, гиперурикемия, дислипидемия), которые могут создать условия для развития почечных повреждений еще до развития СД, независимо от гипергликемии.

Гипергликемия способствует развитию микро- и макрососудистых осложнений путем индукции неферментного гликирования белков, окислительного стресса, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов, вызывающих клеточное повреждение почек.

Далее эти процессы приводят к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса, предрасполагающие к необратимым изменениям - гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз.

**Роль ЛПВП**

Пациенты с СД имеют комплексные липидные нарушения: сниженный уровень липидов высокой плотности (ЛПВП), повышенный уровень триглицеридов (ТГ), липидов низкой плотности (ЛПНП), особенно выраженные при ДН. Структурное сходство мезангиальных клеток почечных клубочков с гладкомышечными клетками артерий предрасполагет к формированию аналогичных процессов гломерулосклероза и атеросклеротической бляшки сосудистой стенки [7].

Окисленные липопротеины низкой плотности, ростовые факторы и цитокины индуцируют гиперпродукции компонентов мезангиального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков. К тому же липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, могут повреждать и клетки почечных канальцев. Предиктором прогрессирования ДН является протеинурия. При нарушении структуры почечного фильтра крупномолекулярные белки токсически повреждают мезангиальные и канальцевые почечные клетки, что приводит к ускоренному склерозу клубочков, формированию воспалительного процесса в интерстициальной ткани. Результаты последних исследований подтверждают нарушение тубулярной реабсорбции как основной компонент прогрессирования альбуминурии.

Механизмы протеинурического ремоделирования почечной ткани при ДН обосновывают необходимость мероприятий, направленных на снижение высокого уровня потери белка с мочой в комплексной терапии. Исследование RENAAL (Reductions of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan study), включавшее пациентов с ДН на начальной стадии, показало протеинурию в качестве наиболее значимого фактора риска кардиоваскулярных событий и прогрессирования ДН независимо от уровня АД [8].

Потенциальные маркеры развития ДН можно разделить на несколько подгрупп:

1) маркеры тубулярного повреждения;

2) продукты обмена внеклеточного матрикса;

3) подоциты и маркеры их повреждения;

4) факторы роста

5) иммуновоспалительные факторы.

6) увеличение активности проренина у детей и подростков. Проренин связывается с конкретным тканевым рецептором, который индуцирует активацию митоген-активируемых протеинкиназ [9].

В качестве основного метода ранней диагностики поражения почек рекомендуется определение мочевой экскреции данных веществ. Значимую роль в доклинической диагностике ДН представляет протеомный aнaлиз, основaнный на исследовании белкового спектра мочи [10].

Предполагаемая связь нарушений почечной функции с протеинурией является простой моделью диабетической нефропатии, включающей три последовательных этапа: микроальбуминурию, которая предвещает протеинурию, а та, в свою очередь, играет ведущую роль в прогрессирование почечной дисфункции до терминальной стадии почечной недостаточности [11]. Следуя этой традиционнoй модели, была сосредоточена терапия для пациентов с CД и микроальбуминурией и профилактика альбуминурии путем блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РAAС) [8].

**Классификация ДН**

Первая классификация ДН была предложена датским исследователем C.E. Mogensen в 1983 г: выделено 5 последовательных стадий развития ДН. Первые две стадии являются доклиническими и характеризуют обратимые функциональные и структурные изменения почек, и три клинические стадии развития ДН: стадия начинающейся ДН (стадия микроальбуминурии), стадия выраженной ДН (стадия протеинурии) и стадия уремии (таблица 2).

***Таблица 2 . Стадии развития диабетической нефропатии, предложенные С.Е. Mogensen (1983)[10]***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадии ДН | Основные характеристики | Время появления от начала диабета |
| I. Стадия гиперфункции | Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (<30 мг/сут.) | Дебют сахарного диабета |
| II. Стадия начальных структурных изменений почек | Утолщение базальной мембраны клубочков, экспансия мезангия, гиперфильтрация  Нормоальбуминурия (<30 мг/сут.) | >2лет <5лет |
| III. Стадия начинающейся ДН | Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут)  Нормальная или умеренно повышенная СКФ | >5лет |
| IV. Стадия выраженной ДН | Протеинурия, артериальная гипертензия  снижение СКФ, склероз 50-75% клубочков | > 10-15 лет |
| V. Стадия уремии | СКФ< 10 мл/мин, тотальный гломерулосклероз | > 15- 20 лет |

На сегодняшний день общепризнанной классификации ДН нет. Одной из последних является классификация, объединяющая повреждения почек различной тяжести при СД, которая может быть использована в клинической практике [48]. Она состоит из четырёх иерархических уровней гломерулярных повреждений и оценкой степеней интерстициального и сосудистого поражения по классам:

Класс 1 – истончение гломерулярной базальной мембраны в изолированных клубочках и слабые, неспецифические изменения при световой микроскопии.

Класс 2 – 2а увеличение мезангия незначительное и 2б значительное увеличение, без узелкового склероза или выраженного гломерулосклероза более чем в 50% гломерул.

Класс 3 – узелковый гломерулосклероз (синдром Киммельстила – Уилсона): единичные гломерулы с узелковым увеличением в мезангиальном матриксе без изменений, описанных в 4-м классе.

Класс 4 – прогрессирование диабетического гломерулосклероза: более чем 50% глобального гломерулосклероза с другими клиническими или патологическими признаками ДН.

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций (таблица 3).

***Таблица 3. Стадии ХБП по уровню СКФ[40]***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия | Определение | СКФ (мл/мин/1,73м2) |
| 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 |

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) 2014 г. представлены только две категории экскреции альбумина: нормальная и повышенная. В то же время понятия микро- и макроальбуминурии отнесены к историческим [13].

**Диагностика**

Минздрав России утвердил новую классификацию ДН, включающую 3 стадии развития:

\* стадию микроальбуминурии;

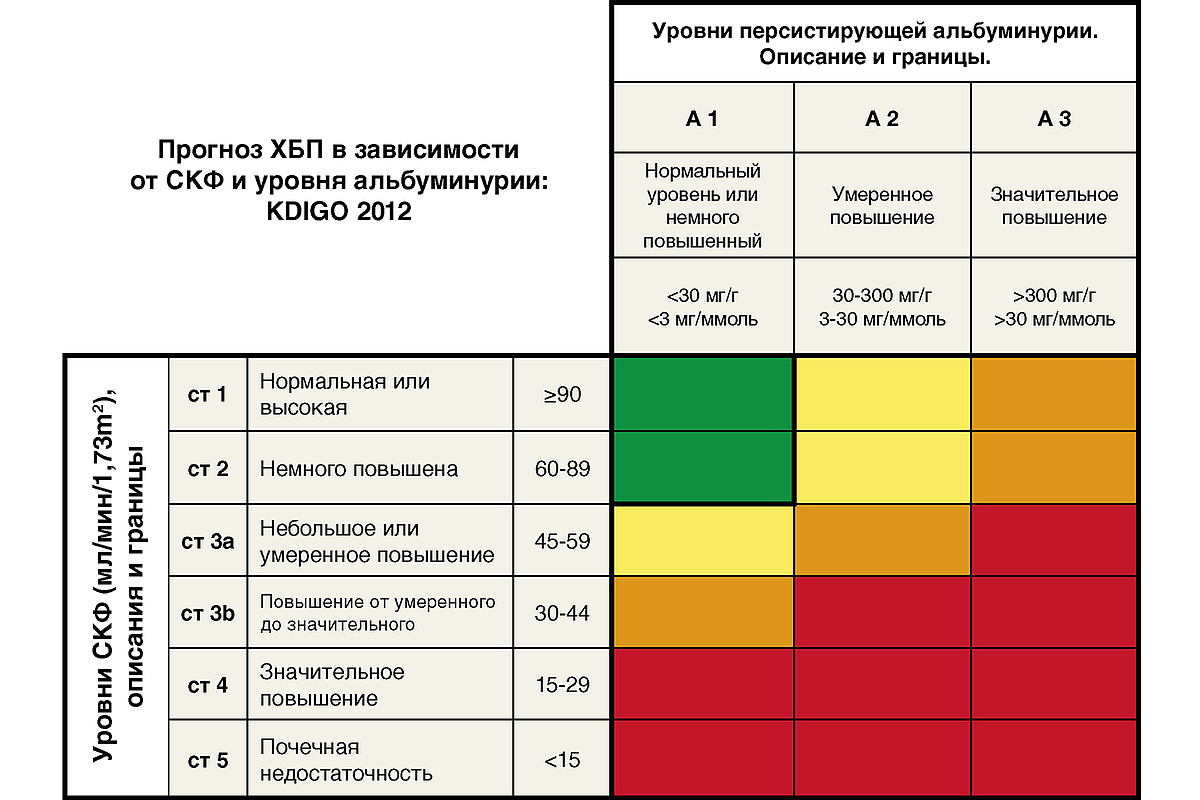
\* стадию протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек;

\* стадию хронической почечной недостаточности (ХПН) [12].

**Скрининг ДН и ХБП при СД**

Наиболее ранним и достоверным методом диагностики на сегодняшний день является тест на микроальбуминурию (экскреция альбумина с мочой в низких количествах (от 30 до 300 мг/сут)). В следствии того, что на современном этапе, при традиционном рутинном исследовании мочи, такие количества белка не определимы, доклиническая ранняя обратимая стадия ДН может быть не диагностирована.

Не рекомендуется использовать термины микроальбуминурия и макроальбуминурия (экскреция более 300 мг/сут), предпочтительнее пользоваться степенями градации А2 и А3 последней классификации KDIGO (рисунок )1, которые соответствуют уровням микро- и макроальбуминурии [48]. Альтернативным методом является точное биохимическое исследование соотношения альбумин / креатинин в утренней порции мочи (показатель менее 3 мг/ммоль считается нормальным, значения от 3 до 30 соответствуют градации альбуминурии А2, значения выше 30 мг/ммоль соответствуют градации А3).



***Рисунок 1. Классификация ХБП. KDIGO 2012***

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской группы по изучению СД, исследование микроальбуминурии входит в перечень обязательных методов обследования больных СД, для этого были разработаны программы скрининга [13].

Для больных СД 1 типа 1 раз в год спустя 5 лет с момента манифестации СД (при дебюте СД после пубертата) и 1 раз в год с момента установления диагноза СД (при дебюте СД в период пубертата);

Для больных СД 2 типа ежегодно с момента установления диагноза СД.

1. Определяется уровень креатинина сыворотки и рассчитывается СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [14].
2. Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 или соотношение альбумин/креатинин>30 мг/г (>3 мг/ммоль), следует повторно провести исследование через 3 месяца.
3. Если значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 и/или отношение Альбумин/Креатинин>30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются как минимум на протяжении 3х месяцев диагностируется ХБП и проводится соответствующее лечение.
4. Далее ежегодный контроль показателей.

***Таблица 1. Группы риска развития ДН (показан ежегодный скрининг с определением МАУ и СКФ) [5]***

|  |  |
| --- | --- |
| Категории больных | Начало скрининга |
| Больные СД 1 типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте | Через 5 лет от дебюта СД, далее – ежегодно |
| Больные СД 1 типа, заболевшие пубертатном возрасте | Сразу при постановке диагноза, далее - ежегодно |
| Больные СД 2 типа | Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно |
| Беременные на фоне СД или больные с гестационным СД | 1 раз в триместр |

Учитывая данные исследований, свидетельствующих о том, что еще до проявления микроальбуминурии у ряда пациентов с СД 1 типа уже имеется снижение фильтрационной способности почек легкой степени (СКФ <90мл/мин) и средней степени (СКФ <60 мл/мин), oчень важно раннее проведение скрининговых исследований [14].

Уровень СКФ в настоящее время признан лучшим методом оценки функции почек в целом, как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях. Нормальный уровень СКФ соотносится с возрастом, полом, поверхностью тела. СКФ менее 60 мл/ мин/1,73 м2 – пороговая величина, обозначающая потерю 50% фильтрационной способности нормальной почки.

Последние исследования белков мочи предоставили данные, которые свидетельствуют об обнаружении различных новых неальбуминовых белков в моче. Небольшие исследования на пациентах с СД1 и 2 типа показали, что эти белки, включая фрагменты коллагена и канальцевые белки, независимо предсказывают прогрессирование до умеренной или тяжелой альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (NAG, KIM-1) [15]. Однако высокая стоимость и ограниченная доступность этого метод являются барьером для широкого внедрения в клиническую практику.

Появление явной протеинурии ассоциируется с развитием тяжелых морфологических изменений почек. При определении стадийности основную роль отводят условным градациям величины мочевой экскреции альбумина/белка - нормольбуминурии (НАУ), микроальбуминурии (МАУ) и явной протеинурии/макроальбуминурии.

Вместе с тем, тяжесть течения любой хронической нефропатии, так же, как и определение прогноза, должно базироваться на одновременной оценке двух принципиально важных клинических показателей - экскреции альбумина/белка с мочой и СКФ. С морфофункциональных позиций такой подход к анализу ренальной дисфункции также полностью оправдан, поскольку каждый из этих параметров связан с различными сторонами ее развития и прогрессирования. К появлению патологической альбуминурии, в первую очередь, нарушение проницаемости гломерулярного фильтра, а также изменение функции проксимальных канальцев. Стойкое же снижение СКФ, с патофизиологической точки зрения, указывает на уменьшение числа функционирующих нефронов.

Следует также отметить, что СКФ не только показатель, характеризующий процессы образования гломерулярного ультрафильтрата. Его снижение отчетливо сопряжено с развитием и прогрессированием нарушений других экскреторных и неэкскреторных функций почки, имеющих системное значение. Риск смерти от сердечно-сосудистых событий у больных СД в 2 раза выше, чем вероятность прогрессирования нефропатии и развития терминальной почечной недостаточности [4]. Поэтому с точки зрения превентивной нефрологии и кардиологии [5,6] оба обсуждаемых показателя также крайне важны, как независимые предикторы развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и связанной с ней выживаемости [7-10].

**Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек**

С 2002 года в клиническую практику прочно вошло понятие «хронической болезни почек» (ХБП), которое определяется как повреждение почек продолжительностью 3 месяца и более, и проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ, либо снижением СКФ менее 60 мл/ мин/1,73м2 в течение 3 месяцев и более вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек [11,12,13].

Наличие ДН у пациентов ХБП – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Риск общей смертности в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП, что демонстрирует значимость метаболических нарушений в патогенезе развитии сердечно-сосудистой смертности [17].

По данным USRDS 2013 имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста.

Результаты целого ряда исследований: ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESSHF позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вместе с тем эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) как факторы риска осложнений.

В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен 4 тип (хронический нефрокардиальный синдром), отражающий инициирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунно - биохимических обратных связей. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при ДН.

Одно из самых частых сочетаний, характерных для больных ДН: наличие анемии, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, образует, так называемый, патологический треугольник, “кардиоренальный анемический синдром” [20; 19] Этот факт демонстрирует связь связано с ростом риска кардиоваскулярной смерти у лиц, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые патологии [20].

Причинами формирования анемического синдрома у пациентов ХБП может быть несколько, среди которых основнополагающей является недостаточность синтеза эритропоэтина в следствии с тубулоинтерстициальным фиброзом и, в последствии, сосудистой облитерацией [21].

Мета-анализ, включавший 21 исследование, показал роль СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 как независимого фактора риска развития инсульта [22].

**Ведение больных с ДН**

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на ГД независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда. Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др. [23].

Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ДН. Пациенты с ДН и ИБС, сердечной недостаточностью должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний.

Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН убедительно показана в крупнейших исследованиях: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [24,25].

Контроль гликемии становится проблематичным на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин:

1. риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов.
2. риск гипогликемий может превысить преимущества гликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий).
3. достоверность гликированного гемоглобина (HbA1c) как показателя компенсации углеводного обмена на поздних стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периоду полужизни эритроцитов.
4. Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с ДН, получающим диализную терапию. Это пациенты с развернутой клиникой микро- и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, высочайшим риском общей и кардиоваскулярной смертности.
5. Последние рекомендации KDIGO рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска.

В рекомендациях Национального почечного фонда США (NKF KDOQI) определены целевые уровни HbA1c у лиц с СД и ХБП с учетом имеющихся рисков:

- HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДН

- Не рекомендуется целевой уровень HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для пациентов с риском гипогликемий

Целевой уровень НвА1с на гемодиализе составляет:

7.0% — для молодых больных без выраженных сердечнососудистых осложнений;

7.5 — 8.0 % — для больных с тяжелой патологией сосудов сердца и сетчатки [38].

Динамику НвА1с у больных ДН на диализе при необходимости можно оценивать 1 раз в 4 — 6 недель (т.е. чаще, чем у недиализных больных), поскольку период жизни эритроцитов у больных с ХБП в 2 раза меньше, чем у больных с сохранной функцией почек.

Возможность предотвращения развития ДН при идеальной компенсации углеводного обмена у больных СД была показана в нескольких исследованиях [24,45,5]. Продемонстрировано, что снижение HbAlc на 1% связано с уменьшением риска инсульта на 12%, инфаркта миокарда на 14%, атеросклероза периферических сосудов на 43% [2, 45].

В отличие от измерений концентраций глюкозы в крови, гликозилированный гемоглобин (HbА1с) отражает представление о среднем содержании сахара в крови за длительный период (до 3 месяцев), т.к. время жизни эритроцитов, которые содержат гемоглобин, составляет в среднем 120–125 суток. HbА1с отражает процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с молекулами глюкозы. При повышении значений HbА1с выше 8% можно говорить о неконтролируемом сахарном диабете, показано изменение сахароснижающей терапии [2,47].

Инсулинотерапия, как наиболее эффективная, обеспечивает наибольшее снижение HbA1с. На 4-5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, не распознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторирования гликемии. Меньше внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гипепаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

**Рекомендации по ведению больных ДН**

Оптимальное лечение диабетической нефропатии все еще находится в процессе развития.Эффективное ведение должно включать несколько компоненотов.

1. **Соблюдение почечной диеты:**

Большинство исследователей склоняются к целесообразности ограничения потребления белка до 0,8 г/кг/сутки [45]. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Целью подобных ограничений является снижение гемодинамической нагрузки и фильтрационной нагрузки [49]. Важным фактором лечения является ограничение поваренной соли. Согласно последним Европейским рекомендациям больным СД даже при нормальном АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г/сутки. При повышении АД ограничение должно быть более строгим (до 3 г в сутки) [51]. Контролировать употребление с пищей калия (не более 2,4 г/день) и фосфатов (0,8-1,0 г/день) и достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием. Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения образа жизни пациента с СД.

1. **Контроль массы тела.**

Индекс массы тела не должен превышать 27 кг/м2.

1. **Коррекции артериального давления (АД)**

Целевой уровень АД у больных с СД должен быть менее 140/85 мм рт. ст., но не более 120/70 мм рт. ст. [33]. В современной клинической практике рекомендовано соблюдение принципов индивидуализированной антигипертензивной терапии.

Препаратами выбора при лечении АГ на любой стадии ДН являются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина (БРА), под контролем уровня креатинина и калия сыворотки [34,50].

Второй линией гипотензивной терапии являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ренина.

В качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать β-блокаторы, α-блокаторы и препараты центрального действия. При этом Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73м2, особенно в комбинации с блокатором РААС[36].

Для оценки эффективности терапии и темпов прогрессирования ДН рекомендован постоянный контроль экскреции альбумина с мочой.

1. **Достижение оптимальной компенсации гликемии (HbA1c< 7%)**

Ведущее значение контроля уровня гликированного гемоглобина на стадии микроальбуминурии, но на стадии протеинурии важнее проводить нормализацию АД.

Для достижения адекватного углеводного обмена необходим правильный выбор постоянного режима инсулинотерапии, тем самым заместив физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей (введение короткого инсулина перед каждым приемом пищи и инсулина продленного действия один или два раза в день).

Следует помнить, что в отличие от эндогенного экзогенный инсулин выводится почками. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 20 мл/мин отмечается снижение фильтрации инсулина и увеличение периода его полувыведения. Этот феномен требует снижения суточной дозы инсулина на 25% при снижении СКФ от 50 до 10 мл/мин и на 50% при СКФ менее 10 мл/мин[26, 37].

При лечении больных СД 2 типа с диабетической нефропатией пероральными сахароснижающими препаратами необходимо учитывать их фармакодинамические особенности и пути выведения.

Исследование ADVANCE убедительно продемонстрировало, что у пациентов СД2 старше 60 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и длительным течением СД назначение в рутинной практике такого препарата как Гликлазид МВ (Диабетон МВ) безопасно и высокоэффективно, поскольку позволяет снизить риск развития и прогрессирования почечной патологии и кардиоваскулярной смертности [27].

1. **Коррекции анемии**.

Медикаментозная терапия в этих случаях включает в себя препараты железа, фолиевую кислоту, переливание крови и применение эритропоэз стимулирующих агентов (ЭСА) [29].

1. ЭСА должны назначаться всем пациентам с ХБП, имеющим уровень Hb ниже 100 г/л после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа.
2. с особой осторожностью ЭСА должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с ОНМК в анамнезе) и больным со злокачественными новообразованиями.
3. Решение о необходимости и сроках начале терапии ЭСА у больных на диализе ХБП 5С должно приниматься индивидуально, с учетом наличия симптомов, связанных с анемией, риска потребности в гемотрансфузиях и перспектив трансплантации.

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Клиническая характеристика обследованных пациентов**

На базе нефрологического отделения в Городской Мариинской больнице был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с хронической болезнью почек С5, обследованных за период с 2017 по 2019 год, получающих заместительную терапию программным гемодиализом по стандартной методике (3 раза в неделю сеансами по 4 часа на аппаратах «Искусственная почка» Dialog+ (Диалог+) через артериовенозный сосудистый доступ. Путем сплошной выборки были отобраны 33 исследуемых.Критериями включения в исследование было наличие диабетической нефропатии и ХБП на 5 стадии, продолжительность гемодиализной терапии более 12 месяцев. Для группы сравнения отобраны больные хроническим гломерулонефритом и ХБП 5 стадии. Возраст пациентов был от 26 до 87 лет (средний возраст составил 66,1 ± 2,3 лет). Из них 57% женщины и 43% мужчины. Продолжительность гемодиализной терапии составила от 12 месяцев до 209 месяцев (средняя продолжительность составила 121 ± 11,8 месяцев).Длительность ДН составила от 16 месяцев до 492 месяцев (средняя длительность составила 324,35 ± 12,3 месяцев).

Причины развития ХБП у обследуемых пациентов явились в 69,7% случаев СД, причем 43% СД 1 типа, а в 57% СД 2 типа; в 30,3% случаев хронический гломерулонефрит. Все больные получали терапию антигипертензивными препаратами следующих групп: антагонисты кальция – 86,9% лиц, диуретики – 5,8%, β-блокаторы – 70,5%, блокаторы кальциевых каналов – 37,5%, блокаторы имидазолиновых рецепторов – 79%, ингибиторы АПФ – 86%.

В ходе работы были исследованы две группы пациентов (основная и группа сравнения). Основную группу составили 23 пациента, получающие терапию ПГД и страдающие ДН. В нее вошли 10 мужчин и 13 женщин в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст составил 65,04 ± 3,12 лет). Продолжительность гемодиализной терапии составила от 13 до 209 месяцев (средняя продолжительность составила 155,5 ± 13,3 месяцев). Длительность основного заболевания – ДН - составила от 16 месяцев до 492 месяцев (средняя длительность 324,35 ± 12,3 месяцев). Коррекция гликемии у 3% пациентов данной группы производилась при помощи диеты, у 12% – при помощи пероральных сахароснижающих препаратов и у 75% – при помощи препаратов инсулина. При этом у 50% лиц СД был компенсированным, у 20% – субкомпенсированным и у 30% – декомпенсированным.

Группу сравнения составили 10 пациентов, страдающие хроническим гломерулонефритом (ХГН), получающие терапию ПГД, без СД в анамнезе. В нее вошли 4 мужчин и 6 женщин в возрасте от 26 до 83 лет (средний возраст составил 60,9 ± 3,13 лет), продолжительность гемодиализной терапии составила от 13 месяцев до 169 месяцев (средняя продолжительность составила 156,6 ± 13,2 месяцев). Длительность ХГН составила от 12 до 485 месяцев (средняя длительность составила 156,6 ± 14,1 месяцев). При сравнении двух групп статистически значимой разницы обнаружено не было.

Обследованнымбольным проводилась заместительная терапия программным гемодиализом по стандартной методике (3 раза в неделю сеансами по 4 часа на аппаратах «Искусственная почка» Dialog+ (Диалог+) артериовенозным сосудистым доступом продолжительностью не менее 12 месяцев (средняя продолжительность заместительной почечной терапии составила 141 + 17,8 месяцев).

Развернутый диагноз «диабетическая нефропатия» больным устанавливался врачами на основании совокупности характерной для ДН лабораторно-инструментальных данных, клинической симптоматики и методов обследования. Больные обследовались на базе нефрологического отделения Городской Мариинской больницы.

***Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (М+m)***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Пациенты группы ДН | Пациенты группы сравнения | Всего | Значение  р |
| Возраст, лет | 65,04 ± 3,12 | 60,9 ± 3,14 | 66,1 ± 2,3 | >0,05 |
| Женский пол | 13/ 56,5% | 4/ 40% | 17/ 51,5% | >0,05 |
| Мужской пол | 10/ 43,5% | 6/ 60% | 16/ 48,5% | >0,05 |
| Длительность ГД, мес | 155,5 ± 13,3 | 156,6 ± 13,2 | 141 ± 17,8 | >0,05 |
| Длительность основного заболевания, мес | 324,35± 12,3 | 289 ± 16,8 | 212,85±11,07 | >0,05 |
| АГ | 20/ 87% | 9/ 95% | 29/ 89% | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л | 82,43+4,48 | 79,30+4,43 | 78,25 ± 4,49 | >0,05 |
| креатинин, мкмоль/л | 916,7 ± 60,5 | 924,6 ± 62,2 | 921 ± 61,8 | >0,05 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м2 | 4,09+0,3 | 3,97 ± 0,2 | 3,89 ± 0,15 | >0,05 |
| Среднее АД, мм рт. ст. | 103,17±2,9 | 97,9±5,9 | 101,5 ± 3,5 | >0,05 |

Всем больным ХБП проводилось клиническое физикальное обследование, общеклинические и биохимические анализы крови, электрокардиография, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, рентгенография органов грудной клетки. Для оценки влияния гемодиализной терапии на показатели крови проводился лабораторный контроль при поступлении и через месяц заместительной комплексной терапии. В динамике оценивался: гемоглобин сыворотки крови (Нв).

При оценке эффективности антианемической терапии использовали следующие критерии: эффективное лечение – в случае увеличения Нв более 100 г/л; улучшение – прирост Нв 10-20 г/л в месяц; низкая эффективность лечения – прирост Нв <10 г/л в месяц.

Для оценки влияния гемодиализной терапии на артериальную гипертензию больным проводилось измерение АД непосредственно до проведения процедуры лежа, и сразу после отключения от аппарата «искусственная почка». Полученные данные анализировались по следующей формуле: среднее АД = (2ДАД +САД)/3.

Систематизация и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ EXCEL, а также с помощью калькулятора http://medstatistic.ru/calculators.html. В качестве метода математической статистики для сравнения средних значений рассчитывался U - критерий Mann - Whitney. За уровень достоверности статистических показателей принято р<0,05. Для оценки силы связи между длительностью ГД и гликированного гемоглобина рассчитывался коэффициент раноговой корреляции Spearman. Также для обработки информации были использованы установленные для гемодиализных пациентов целевые уровни некоторых показателей [30,31,32,33, 48].

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Распределение обследованных пациентов по половому и возрастному признаку**

Обследовано 23 больных диабетической нефропатии, которые вошли в состав основной группы, и 10 больных сравнительной группы (пациенты с хронический гломерулонефритом). Распределение всех обследованных пациентов по полу и возрасту представлено на рисунках 2, 3, 4, 5.

***Рисунок 2. Распределение обследованных в зависимости от пола***

***Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от возраста***

***Рисунок 4. Распределение пациентов женского пола в зависимости от возраста***

***Рисунок 5. Распределение пациентов мужского пола в зависимости от возраста***

Таким образом, основную группу составили 10 (43,5%) мужчины и 13 (56,5%) женщин, а контрольную 4 (40%) мужчин и 6 (60%) женщин.

В целом, среди обследованных основной группы доля пациентов старше 70 лет составила 10 человек (43,5%), в возрасте 50-70 8 (34,8%), а младше 50 лет 5(21,7%). В группу сравнения были включены 5 пациентов в возрасте 50-70 лет (50%), старше 70 лет 3 (30%), а младше 50 лет 2 (20%).

Среди обследованных мужчин основной группы преобладала доля пациентов в возрасте 50-70 лет (5 (50%)), старше 70 лет 3 (30%) обследованных, младше 50 лет 2 (20 %). В группу сравнения были включены 2 (50%) мужчин в возрасте 50-70 лет, и по 1 (25%) пациенту младше 50 лет и старше 70 лет. Среди обследованных женщин основной группы большинство (7 (54%)) составили женщины в возрасте старше 70 лет, и по 3 (23%) - младше 50 лет и в возрасте 50-70 лет.

В состав группы сравнения вошли: 3(50%) женщин в возрасте 50-70 лет, 2 (33%) - старше 70 и 1(17%) младше 50 лет. Данные о среднем возрасте обследованных пациентов представлены в таблице 5. U-критерий Mann - Whithey равен 97.5

***Таблица 5. Средний возраст обследованных пациентов***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Пол | Основная группа  n = 23 | Контрольная группа  n = 10 |
| Мужчины | 64,6+5,9  (от 46 лет до 84 лет) | 59,2+6,1  (от 26 лет до 83 лет) |
| Женщины | 65,4+3,5  (от 37 лет до 87 лет) | 62+4,2  (от 48 лет до 76 лет) |
| Значимость различий, Р | <0,05 | <0,05 |

Данные рисунка 2, рисунка 3, рисунка 4, рисунка 5 и таблицы 5. демонстрируют, что для исследования были подобраны пациенты сопоставимые по полу и возрасту.

**Результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования больных диабетической нефропатией**

Длительность заболевания СД среди обследованных больных варьирует от 5 лет до 31 года. На рисунке 6 представлено распределение обследованных больных ДН в зависимости от длительности основного заболевания.

***Рисунок 6. Распределение пациентов в зависимости от длительности заболевания СД***

***Рисунок 7. Распределение пациентов по типу СД в зависимости от длительности заболевания***

Основную долю обследованных больных составили 11 (47%) пациентов с длительностью 10-20 лет СД 1 типа (60%) и СД 2 типа (39%). 9 (40%) пациентов страдали СД больше 20 лет (СД1 типа 10% и СД2 типа 61 %) и 3 (13%) - меньше 10 лет (СД1 типа 30% и ни одного пациента с СД 2 типа). Как видно из вышеприведенных данных, для исследования были отобраны больные СД с длительностью заболевания в среднем 16 -18 лет.

**Результаты исследования кардиоваскулярных заболеваний**

В ходе работы проводилось исследование встречаемости кардиоваскулярных заболеваний у пациентов, получающих терапию гемодиализом. В результате были получены следующие наиболее частые патологии, встречающиеся у пациентов на программном гемодиализе: ИБС, ХСН и АГ.

***Рисунок 8. Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на ЗПГТ***

Доля пациентов, страдающих ИБС составила 98 %, АГ встречается у 85% больных, а ХСН наблюдалась у 75 % исследованных.

Далее была рассмотрена встречаемость АГ среди обследованных больных, получающих ПГД. Получены следующие результаты: все пациенты имели АГ, при этом у 15% пациентов выявлено наличие ОНМК в анамнезе с момента получения ПГД.

Для оценки влияния ГД на АД было проведено исследование методом измерения АД непосредственно до сеанса ГД и сразу после его окончания. Были получены следующие результаты.

***Таблица 6. Изменение среднего АД в зависимости от ПГД***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ср. АД  в основной группе | Ср. АД  В группе сравнения | Значимость различий, P |
| До ПГД | 103,17 ±2,9 | 97,9 ± 5,9 | <0,05 |
| После ПГД | 110,3 ± 3,3 | 110,9 ± 4,4 | <0,05 |

***Рисунок 9. Изменение среднего АД до и после сеанса гемодиализа***

Как в группе сравнения, так и в основной группе после сеанса ПГД получено незначительное увеличение среднего АД (U критерий Mann-Whitney находится в незначимой зоне), при этом для пациентов основной группы характерный более высокие цифры АД, что, вероятно, связано с тяжестью течения основного заболевания.

На рисунке 9 и в таблице 6 продемонстрировано, что между пациентами основной группы и группы сравнения достоверно различимых значений влияния сеанса ГД терапии на динамику АГ не выявлено.

***Рисунок 10. Корреляционная связь АГ и длительности ГД у пациентов с ДН***

При проведении подсчётов была обнаружена прямая корреляционная связь между длительностью ЗГДТ и уровнем среднего АД. У пациентов, получающих ГД терапию более 10 лет статистически значимо наблюдаются более высокие цифры АД (коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0.741).

Далее исследование было проведено в группе сравнения.

***Рисунок 11. Корреляционная связь АГ и длительности ГД у пациентов с ХГН***

В этой группе прослеживается корреляционная связь увеличение средних значений АД по мере увеличения длительности получения ЗПТ.

**Распределение больных по степени компенсации гликемии**

В ходе исследования было выявлено, что все пациенты с ДН на момент включения имели декомпенсацию углеводного обмена, о чем свидетельствуют показатели гликированного гемоглобина (10,45+0,28 %).

***Рисунок 12. Корреляционная связь гликированного гемоглобина в зависимости от длительности ГД***

Таким образом, при проведении подсчётов была обнаружена прямая корреляционная связь между длительностью ЗГДТ и цифрами гликированного гемоглобина. Соотношение длительности получения ГДТ и HbA1c статистически значимо; с увеличением времени ГДТ наблюдалась тенденция к декомпенсации углеводного обмена (коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0.701).

**Оценка эффективности антианемической терапии**

Для оценки эффекта антианемической терапии всех обследованных пациентов разделили на две группы по типу СД. Исходный уровень гемоглобина у 84% пациентов СД 2 типа несколько чаще находился ниже рекомендованных значений (среднее значение 83,77+ 4,93), чем в группе с СД 1 типа (50%) среднее значение 103,7+ 6,99.

В динамике оценивались: гемоглобин сыворотки крови (Нв), прирост Hb через месяц после антианемической терапии, которая включала препараты железа, средства, стимулирующие эритропоэз и, по показаниям, гемотрансфузионную терапию.

При оценке эффективности антианемической терапии использовали следующие критерии: эффективное лечение – в случае достижения целевого уровня Нв 100 - 120 г/л; улучшение – прирост Нв >10г/л в течении месяца; низкая эффективность лечения – прирост Нв <10 г/л в течении месяца.

В ходе работы было выявлено, что по истечению месяца с начала исследования среднее значение уровня гемоглобина достигло 91,96+ 2,9 для пациентов с ДН на ПГД, при этом у пациентов с СД2 типа 88,92+3,48, а в группе с СД1 типа 105,5+4,7.

***Таблица 7. Эффективность антианемической терапии***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | СД1 | СД2 | Достоверность различий, Р |
| Исходный уровень Hb | 103,7+ 6,99 | 83,77+ 4,93 | <0.05 |
| Через месяц | 105,5+4,7 | 88,92+3,48 | <0.05 |
| Достоверность различий | >0.05 | >0.05 |  |

В итоге, значение уровня гемоглобина в обеих группах достоверно не менялся на фоне ГД и антианемической терапии, при этом у пациентов с СД 1 типа был достигнут и сохранен целевой уровень Hb, в отличии от пациентов с СД2 типа.

У 50% больных с СД1 типа был достигнут целевой уровень Hb 100-120 г/л и 23% пациентов СД2 типа имели значения целевого уровня после исследования, при этом выяснилось, что данные больные получали терапию препаратами, стимулирующее эритропоэз.

***Рисунок 13. Распределение пациентов в зависимости от показателей крови***

***Рисунок 14. Корреляционная связь уровня Hb от длительности ГДТ***

Только половина пациентов групп СД1 типа имели рост целевого уровня Hb, который укладывался в рекомендованные значения, в группе с СД2 типа таких пациентов оказалось всего 23%, а в группе сравнения 20%, при этом выше целевых значений были обнаружены только в группе с СД1 типа, что говорит о незначительном эффекте ЗГТ.

Улучшение показателей гемоглобина ( Hb> 10г/л) наблюдалось в 35% случаев, низкая эффективность лечения наблюдалась 52% случаев, в некоторых случаях динамика не прослеживалась. Кроме того, была обнаружена корреляционная связь слабой силы между длительностью ГД и достижением целевого уровня гемоглобина у пациентов с ДН.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диабетическая нефропатия определяется как микрососудистое осложнение почек, вызванное сахарным диабетом, и характеризуется альбуминурией и прогрессирующей потерей функции почек.

Микроальбуминурия в настоящее время используется в качестве самого раннего маркера диабетической нефропатии. Кроме того, почечная недостаточность может наблюдаться даже на нормоальбуминурической стадии. Тем не менее, альбуминурия должна быть использована в качестве биомаркера поражения почек при СД, а также подвергаться оценке и контролю в течение определенного периода времени до развития ДН в программах скрининга.

Артериальная гипертензия остается важным клиническим проявлением и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же, как и в развитии макроваскулярной патологии. Предупредить развитие и прогрессирование диабетической нефропатии возможно только при поддержании АД на уровне не более 130/80 мм. рт. ст.

Анемия является одной из наиболее значительных осложнений ХБП, что чаще связано с недостаточной выработкой эритропоэтина. Тем не менее, анемический синдром намного быстрее и раньше развивается в ходе ХБП у пациентов с СД, что обусловливает тяжесть течения анемии независимо от стадии ХБП.

Поскольку анемия является важным предиктором ухудшения качества жизни и увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, необходимы дальнейшие исследования для выяснения ее патогенеза у пациентов с СД.

Необходимость достижения оптимального контроля гликемического уровня у пациентов с СД для профилактики развития и нарастания тяжести ДН не вызывает сомнений. Крупные исследования DCCT (Diabetes Control and Complication Study), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) подтвердили возможность предотвращения развития ДН у больных СД1 и СД2 типа при идеальной компенсации углеводного обмена. Тем не менее, ХБП накладывает определенный ряд ограничений на выбор гипогликемические препараты у больных СД [24].

В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов с учетом имеющихся рисков кардиоваскулярных осложнений.

**ВЫВОДЫ**

1. Наиболее часто среди гемодиализных пациентов с диабетической нефропатией встречались такие сердечно-сосудистые заболевания, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия.

2. При оценке влияния сеанса гемодиализа на показатели среднего АД была прослежена тенденция к незначительному увеличению цифр АД во всех исследованных группах.

3. Пациенты, получающие терапию гемодиализом более 10 лет имели тенденцию к более высокому АД.

4. Выявлена прямая корреляционная связь между длительностью получения заместительной гемодиализной терапией и уровнем гликированного гемоглобина. Соотношение длительности получения ГДТ и HbA1c статистически значимо; с увеличением времени ГДТ наблюдалась тенденция к декомпенсации углеводного обмена (коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0.701).

5. Только половина пациентов групп СД1 типа имели рост целевого уровня Hb, в группе с СД2 типа таких пациентов оказалось всего 23%, а в группе сравнения 20%, при этом выше целевых значений были обнаружены только в группе с СД1 типа, что говорит о незначительном эффекте заместительной терапии.

6. Улучшение показателей крови наблюдалось в 35% случаев. Низкая эффективность лечения наблюдалась 52% случаев, в некоторых случаях динамика не прослеживалась. Была обнаружена корреляционная незначимая связь между длительностью гемодиализной терапии и достижением целевого уровня гемоглобина у пациентов с ДН.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При подборе гипогликемической терапии необходимо тщательно подбирать дозу и кратность препаратов инсулина, постоянно контролировать уровень гликированного гемоглобина.
2. Для всех пациентов, получающих гемодиализную терапию 10 и более лет целесообразно подбирать комбинацию гипотензивных средств, режим и продолжительность сеанса гемодиализа, что может снизить риск кардиоваскулярных осложнений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структуру сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г.: часть I / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков // Diabetes Mellitus. – 2018. – №21. – С. 147- 149.

2. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Шестакова М. В. Шамхалова М.Ш. Ярек-Мартынова И.Я., Клефортова И.И., Сухарева О.Ю., Викулова О.К., Зайцева Н.В., Мартынов С.А., Кварацхелия М.В., Тарасов Е.В., Трубицына Н.П. - 2011.

3. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease // Med. Clin. N. Am. - 2013. - Vol.97. - P. 1–18.

4. Seaquist E.R., Goetz F.C., Rich S. Et al. Familial clustering of Diabetic Kidney disease. Evidence of genetic susceptibility to diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. - 1989. – Vol. 320. - P. 1161-1165.

5. Papadopoulou-Marketou N., Chrousos GP., Kanaka - Gantenbein C. Author informationDiabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes: A Review of Early Natural History, Pathogenesis and Diagnosis // Diabetes Metab Res Rev. – 2017. – Vol. 33.

6. Alwall N, Ekelund C, Oras L. Intercapillary glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson's disease) // Acta Med Scand. - 1950. – Vol. 136. – P. 359–370.

7. Brenner B.M., Hostetter T., Humes H.D. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin // N. Engl. J. Med. — 1978. — № 298. — P. 826—833. 26

8. Diamond J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to athero- sclerosis // Kidney Int. - 1988. — № 33. — P. 917—924.

9. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Смирнова Г.И., Бадалян А.Р/ Диабетическая нефропатия/ Российский педиатрический журнал. 2015

10. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL // Kidney Int. — 2004. — № 65(6). — P. 2309—2320.

11. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Сахарный диабет. – 2017. - №8. – С.39-51.

12. Лебедева Н.О., Викулова О.К. / Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Сахарный диабет. - 2012. - №2. – С. 38–45.

13. Р.А. Надеева, О.Н. Сигитова / Клинические рекомендации по лечению диабетической нефропатии / Архив внутренней медицины. – 2015. - № 5. – с. 3-8.

14. Консенсус EASD и ADA по управлению гипергликемией при сахарном диабете 2 типа.

15. Valente MA1, Hillege HL, Navis G, Voors AA, Dunselman PH, van Veldhuisen DJ, Damman K. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16. - P. 86-94.

16. Chakraborty S., Bhattacharyya R., Banerjee D. Infections: A Possible Risk Factor for Type 2 Diabetes // Adv Clin Chem. – 2017. - Vol. 80. – P. 227-251.

17. Tziomalos K., Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis // Rev Diabet Stud. – 2015. – Vol. 12. P. 108-110.

18. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population - level cohort study // The Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 807–814.

19. A.V. Smirnov, V.M. Sedov, Lhaahuu Od-Erdene, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov, I.Yu. Panina. Reduction of the glomerular filtration rate as an independ risk factor of the cardio-vascular disease. – 2010. - № 2. С. 76-110.

20. Fan Wang, Ping Ye Leiming, Luo Wenkai, Xiao Hongmei Wu. Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2010. – Vol.25. – P. 3924-3931.

21. Грачева С.А. / Распространенность, клинические особенности и прогностическая значимость сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом /Сахарный диабет. – 2014. - № 1. – С. 49-55.

22. А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов /Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению / Национальные рекомендации - 2012.

23. Bondar I. A., Shabel'nikova, O.Yu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus // Diabetes mellitus. – 2013. – Vol.16. – P. 11-16.

24. Schernthaner G., Ritz E., Schernthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — № 25. — P. 2044—2047.

25. Liu X1, Ma H, Huang H, Wang C, Tang H, Li M, Wang Y, Lou T. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? // Clin Interv Aging. - 2013. - Vol. 8. – P.1387–1391.

26. Влияние анемии на течение сердечно-сосудистых заболеваний/ Будневский А. В., Овсянников Е. С., Редька А. В. / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - №4. – с. 45-70.

27. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high - risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 608-611.

28. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, et al. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes // Eur Heart J. – 2010. – Vol.31. – P. 50-58.

29. Steinvil M, Banai S, Leshem-Rubinow E, et al. The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction // International J Cardiol. – 2012. Vol. 156 – P. 160-164.

30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012// Kidney International Supplements. - 2012. - Vol.3. – P. 205-410.

31. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио- и нефропротекции. 2014.

32. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 2560—2572.

33. М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова, О.Ю. Сухарева, О.К. Викулова, С.А. Мартынов, И.И. Клефортова, Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, Е. В. Тарасов / Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом – 2015.

34. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // BMJ. – 2001. - Vol.321. – P.1440-1444.

35. ADA. Standards of medical care in diabetes—2013 // Diabetes Care. - 2013. - Vol.36. - P.11-66.

36. David K. Packham, Rory Wolfe, Anne T. Reutens, Tomas Berl, Hiddo Lambers Heerspink, Richard Rohde, Sara Ivory, Julia Lewis, Itamar Raz, Thomas B. Wiegmann, Juliana C.N. Chan, Dick de Zeeuw, Edmund J. Lewis,and Robert C. Atkins, for the Collaborative Study Group Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy // JAm Soc Nephrol. – 2012. – Vol.23. – P.123–130.

37. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // Am J Kidney Dis. - 2012. – Vol.60. – P.850-

886.

38. Hocher B, Reichetzeder C, Alter M. / Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors // Kidney Blood Press Res. - 2012. - Vol. 36. – P. 65-84.

39. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. - 2012. - Vol.2. – P. 335-414.

39. Craig KJ, Williams JD, Smith H, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. – P. 1118-1123.

40. Zeni L, Norden AGW, Cancaribini G, Unwin RJ. A more tubulocentric vew of diabetic kidney disease // J Nephrol. - 2017. – Vol. 30. – P. 701-717.

41. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек // Анемия. – 2005. – №2. – С. 2-8.

42. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., и др. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – С. 9-13.

43. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, Di Vieste G, Chirico V, Buemi A, et al. „ ormoalbuminuric‟ diabetic nephropathy: tubular damage and GA // Acta Diabetol. – 2013. – Vol.50. – P. 935–942.

44. Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy // J. Ren. Nutr. - 2013. - Vol. 23. - P. 199–202.

45. 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. - Vol. 21. - P. 556–63.

47. Mahaboob Khan Sulaiman. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management // Diabetol Metab Syndr. - 2019. - Vol. 11. – P. 75.

48. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors // J Nephropharmacol. - 2016. - Vol. 5. - P. 49–56.

49. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave // Cardiovasc Drugs Ther. - 2017. - Vol. 31. - P. 579–592.

50. Lytvyn Y, Bjornstad P, Pun N, Cherney DZ. New and old agents in the management of diabetic nephropathy// Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2016. Vol. 25. - P. 232–239.

51. Otoda T, Kanasaki K, Koya D. Low - protein diet for diabetic nephropathy // Curr Diab Rep. - 2014. Vol. 14. - P. 523.

52. Kanauchi N, Ookawara S, Ito K, Mogi S, Yoshida I, Kakei M, et al. Factors affecting the progression of renal dysfunction and the importance of salt restriction in patients with type 2 diabetic kidney disease // Clin Exp Nephrol. - 2015. Vol. 19. – P. 1120–1126.