

ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ (ДХН): UP TO DATE

**ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
М.Колесник**



СТРУКТУРА ДОПОВІДІ

1. Основні термінологічні поняття
2. Проблеми діагностики ДХН
3. Епідеміологія ДХН
4. Класифікація ДХН
5. Окремі дані up to date
6. Висновки





ОСНОВНІ ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ПОНЯТТЯ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається як патологія їх структури або функції відносно здорових осіб, яка існує > 3 місяців (Not Grade)

ХХН класифікується базуючись на причинах (Cause), категоріях швидкості клубочкової фільтрації (GFR; G1-5) та альбумінурії (A; A1-3) (CGA) (1B)

KDIGO 2012,
KI, 2013





ОСНОВНІ ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ПОНЯТТЯ

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК (ХХН) - ЦЕ ПОШКОДЖЕННЯ СТРУКТУРИ АБО ФУНКЦІЇ НИРОК ТРИВАЛІСТЮ > 3 МІСЯЦІВ

Маркери пошкодження нирок
(один або більше)

Альбумінурія:
добова екскреція альбуміну >30 мг/24 години
(ДЕА)
відношення альбуміну до креатиніну (ВАК)
>30 мг/г або >3 мг/ммоль
Еритроцитурія
Лейкоцитурія
Електролітні та інші відхилення, обумовлені
тубулярними розладами
Гістологічні порушення
Структурні зміни, встановлені методами
візуалізації
Трансплантація нирки

Зниження ШКФ

ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²



ОСНОВНІ ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ПОНЯТТЯ

Категорії ШКФ

G1	> 90	нормальна або підвищена
G2	60-89	помірне зниження
G3	30-59	середнє зниження
G4	15-29	важке зниження
G5	<15	ниркова недостатність

Категорії альбумінурії

Категорії	ДЕА (мг/24 год)	ВАК (мг/г)	ВАК (мг/ммоль)
A1	<30	<30	<3
A2	30-300	30-300	3-30
A3	>300	>300	>30



ПРОГНОЗ ХХН: ПОЛІПШУЮЧІ ГЛОБАЛЬНІ НАСЛІДКИ (KDIGO) ДОСЛІДЖЕННЯ 2012: ПРОГНОЗ ХХН ЗА ШКФ ТА АЛЬБУМІНУРІЄЮ

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

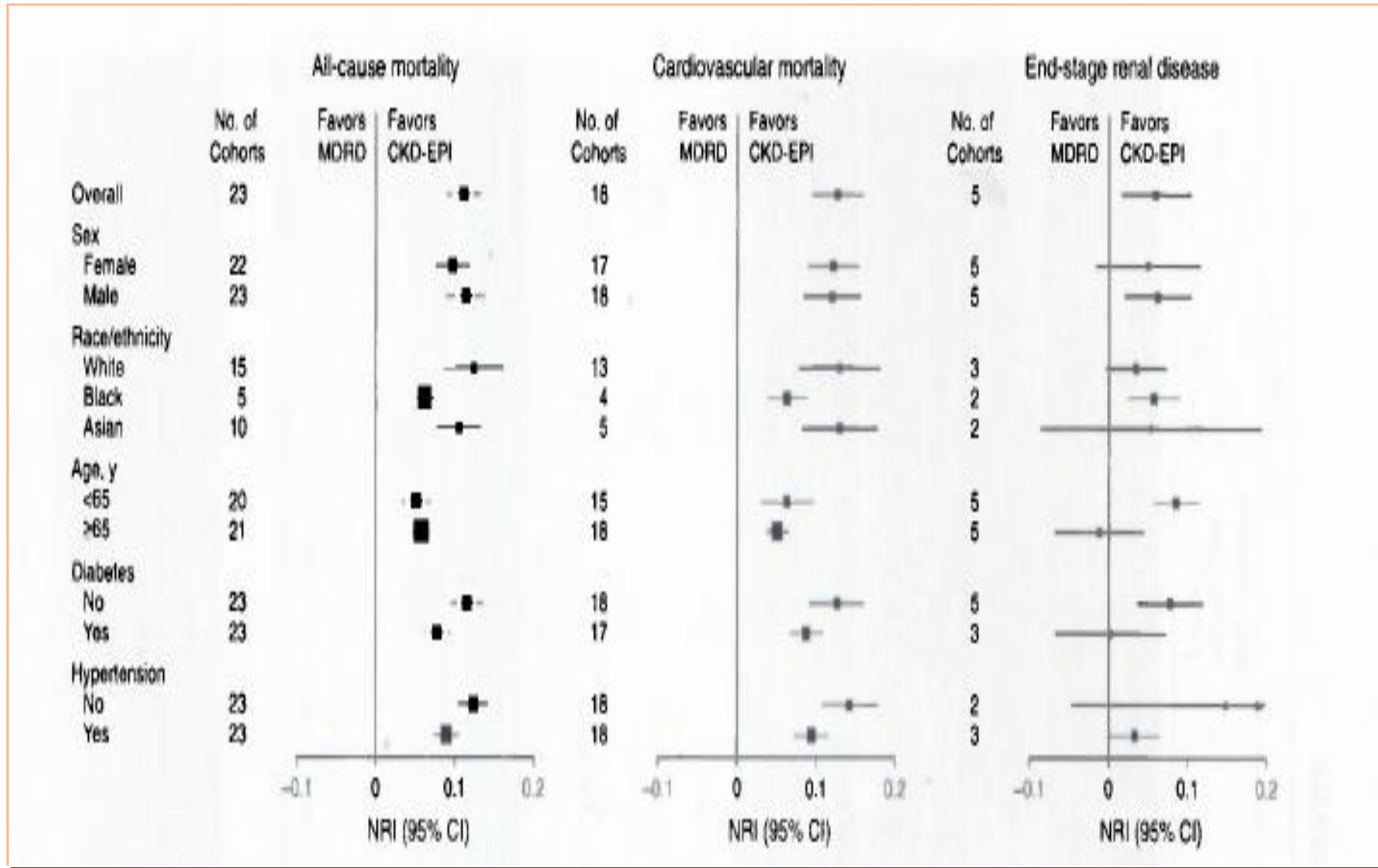
Persistent albuminuria categories Description and range		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.



META-ANALYSIS ON NRI FOR ALL-CAUSE MORTALITY, CVD MORTALITY, AND ESRD





ОСНОВНІ ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ПОНЯТТЯ

Діабетична хвороба нирок – ураження нирок у хворих на цукровий діабет I або II типу, еволюція якого характеризується стадійністю функціональних і морфологічних змін в нирках, зниженням ШКФ (з- або без альбумінурії)





ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ДХН

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ НИРОК, ОБУМОВЛЕНІ ТА НЕОБУМОВЛЕНІ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Обумовлені цукровим діабетом

1. Поява протеїнурії, пов'язана з тривалістю цукрового діабету.
2. Поступове зростання протеїнурії і повільний темп формування нефротичного синдрому (місяці).
3. Відсутність лейкоцитурії та/або \pm еритроцитурії в осаді сечі.
4. Дані ультразвукового сканування:
 - схильність до нефромегалії
 - не змінена структура.
5. Наявність ретинопатії \pm

Необумовлені цукровим діабетом

1. Протеїнурія з'являється менше ніж через 5 років від початку діабету I типу або при тривалості ЦД I типу більше ніж 30-35 років або вік хворого на момент дебюту ЦД I типу більше ніж 35 років.
2. Швидкий темп формування нефротичного синдрому (дні).
3. Наявність лейкоцитурії та/або еритроцитурії в осаді сечі
4. Дані ультразвукового сканування:
 - аномалії розвитку
 - гідронефроз
 - камені, пухлини
 - апостематоз, карбункул.
5. Відсутність ретинопатії \pm





ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ДХН

НЕДІАБЕТОГЕННІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ (20-30%)

- **Гломерулонефрит - 27-30%**
 - МГН**
 - ПГН**
- **Ig A нефропатія**
- **МКГН (I і II тип)**
- **Інтерстиціальний нефрит, у тому числі**
 - Пієлонефрит (гострий або хронічний)**
- **Ішемічна нефропатія (до 20%)**
 - **стеноз ниркових артерій (8-10%)**
 - **жирова емболія ниркових артерій**
 - **жировий мікроемболізм**
 - **Рефлюкс нефропатія**
 - **Полікістоз нирок**
 - **"Benign"- нефросклероз**
 - **Амілоїдоз**





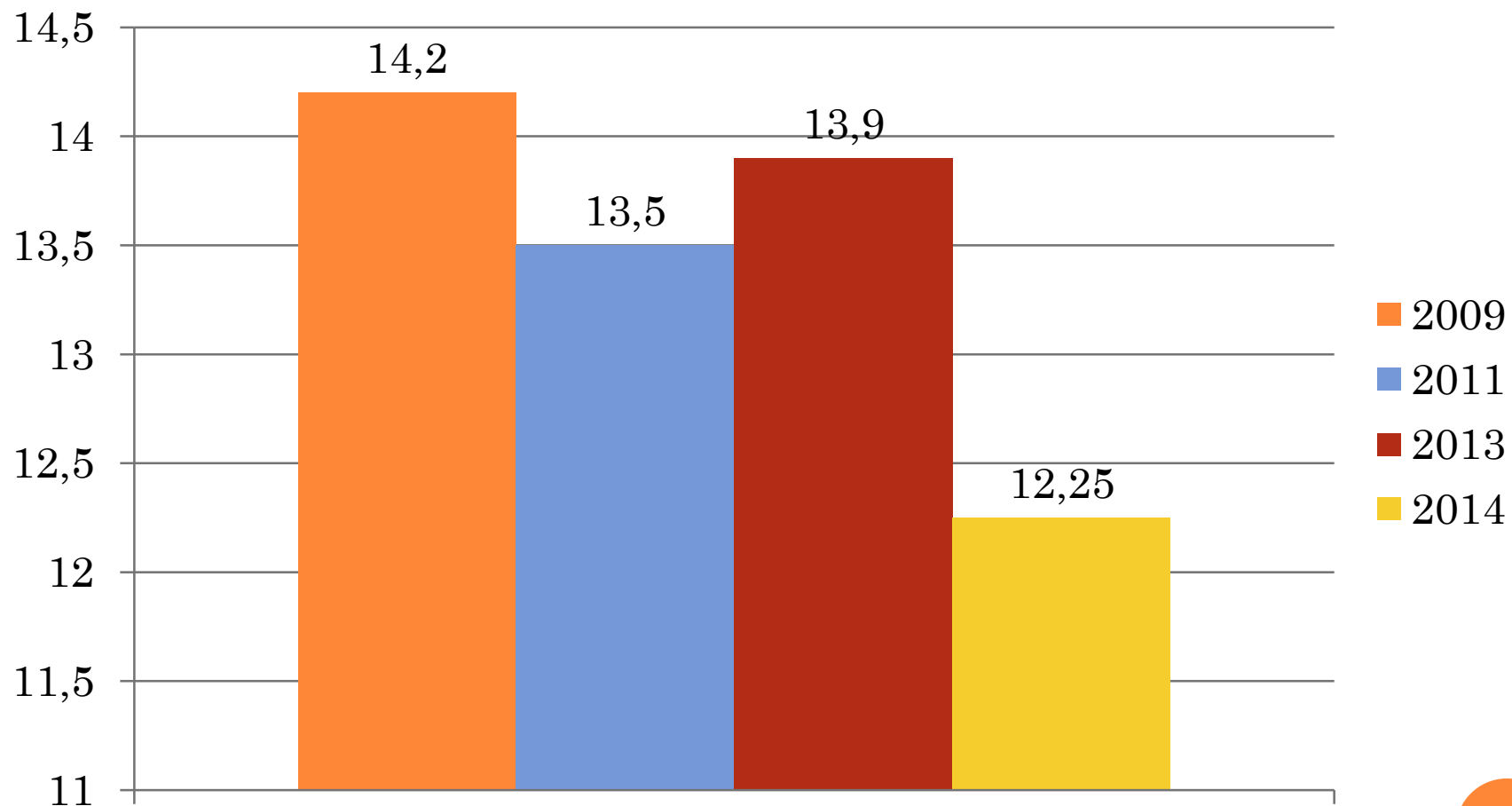
ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ДХН ВИСНОВКИ

1. Зміни в сечі у хворих на цукровий діабет не завжди є проявом ДХН.
2. Недіабетогенні ураження нирок зустрічаються у 10-15% хворих на цукровий діабет I типу та у 20—30% з цукровим діабетом II типу.
3. Нозологічний спектр недіабетогенних уражень нирок у хворих з ЦД II типу значно ширший ніж за наявності діабету I типу.
4. Поява змін сечі у разі тривалості ЦД до 5 років, немотивована декомпенсація діабету, прискорення прогресування діабетичної нефропатії є підставою для виконання діагностичних дій, спрямованих на виключення або підтвердження недіабетогенного ураження нирок.
5. Моніторинг альбумінурії та ШКФ дозволяє встановити регресію, стабільний перебіг або прогресування ДХН.





ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДХН В УКРАЇНІ

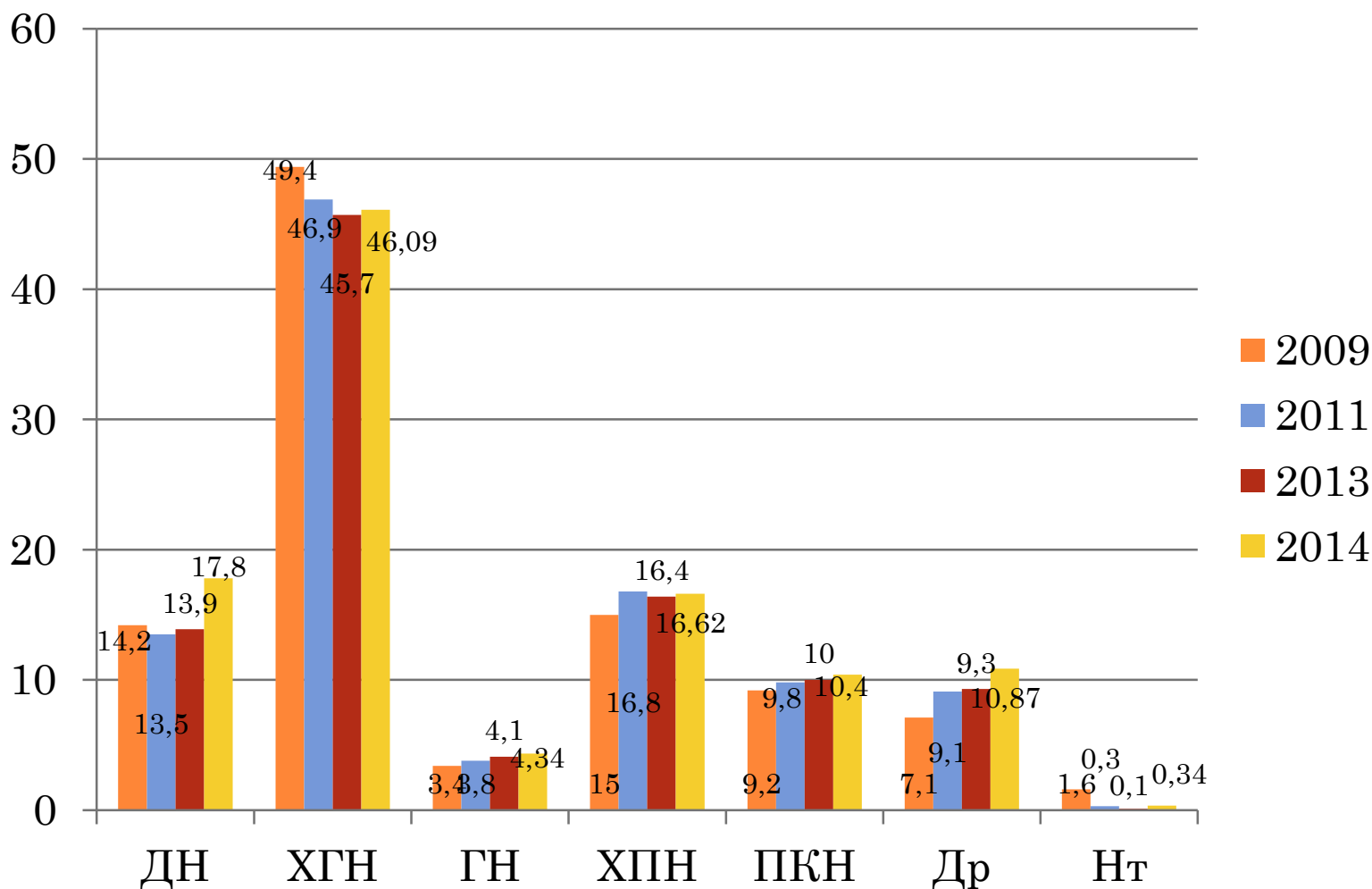


Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок



ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДХН В УКРАЇНІ

ПРИЧИНИ ХХН Vст. (%)



Національний реєстр хворих на хронічну хворобу



AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2015

Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes

Andrzej S. Krolewski · Tomohito Gohda ·
Monika A. Niewczas

MEDICAL GRAND ROUNDS

CME **EDUCATIONAL OBJECTIVE:** Readers will screen for nephropathy in their diabetic patients and take steps to slow its progression

GERALD APPEL, MD*
Director of Clinical Nephrology, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, and Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY

TAKE-HOME POINTS FROM LECTURES BY CLEVELAND CLINIC AND VISITING FACULTY

Detecting and controlling diabetic nephropathy: What do we know?

Risk for ESRD in Type 1 Diabetes Remains High Despite Renoprotection

Elizabeth T. Rosolowsky,^{*†} Jan Skupien,^{*‡} Adam M. Smiles,^{*} Monika Niewczas,^{*‡} Bijan Roshan,^{*§} Robert Stanton,^{*§} John H. Eckfeldt,^{||} James H. Warram,^{*} and Andrzej S. Krolewski^{*‡}

Original Research

Optimizing Care for Canadians with Diabetic Nephropathy in 2015


Alissa Lloyd MD, FRCPC^a, Paul Komenda MD, FRCPC, MHA^{a,b,*}

^a University of Manitoba, Department of Medicine, Section of Nephrology, Winnipeg, Canada

^b Seven Oaks General Hospital, Department of Nephrology, Winnipeg, Canada

Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

Thijs W. Cohen Tervaert,^{*} Antien L. Mooyaart,^{*} Kerstin Amann,[†] Arthur H. Cohen,[‡] H. Terence Cook,[§] Cinthia B. Drachenberg,^{||} Franco Ferrario,[¶] Agnes B. Fogo,^{**} Mark Haas,[‡] Emile de Heer,^{*} Kensuke Joh,^{††} Laure H. Noël,^{‡‡} Jai Radhakrishnan,^{§§} Surya V. Seshan,^{¶¶} Ingeborg M. Bajema,^{*} and Jan A. Bruijn,^{*} on behalf of the Renal Pathology Society



**КЛАСИФІКАЦІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ -2014 JOINT COMMITTEE ON
DIABETIC NEPHROPATHY (HANEDA M. ET AL., *J DIABETES INVEST*,
2015, VOL. 6, NO. 2, PP. 242 - 246)**

Стадія	Альбумін сечі (мг/г Cr) або протеїн сечі (г/г Cr)	GFR (eGFR) (мл/хв/1.73 m²)
Стадія 1 (пренефропатія)	Нормоальбумінурія (<30)	≥30‡
Стадія 2 (початкова нефропатія)	Альбумінурія (30–299)§	≥30
Стадія 3 (явна нефропатія)	Макроальбумінурія (≥300) або постійна протеїнурія (≥0.5)	≥30
Стадія 4 (ниркова недостатність)	Будь-який стан альбумінурії/протеїнурії††	<30
Стадія 5 (діалізна терапія)	Будь-який стан на постійній діалізній терапії	



КЛАСИФІКАЦІЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ -2014

JOINT COMMITTEE ON DIABETIC NEPHROPATHY (HANEDA M. ET AL., *J DIABETES INVEST*, 2015, VOL. 6, NO. 2, PP. 242 - 246) -
ПРОДОВЖЕННЯ

- † Діабетична нефропатія не завжди прогресує від однієї стадії до іншої., що і враховує переглянута класифікація.
- § Пацієнтам із альбумінурією має встановлюватися діагноз початкової нефропатії післядиференціального діагнозу, який базується на критеріях ДН.
- . †† Усім пацієнтам із ШКФ менше 30 мл/хв/1.73 м² встановлюється діагноз ниркової недостатності незалежно від рівня альбумінурії/протеїнурії. Однак у пацієнтів із нормоальбумінурією та альбумінурією слід провести диференціальну діагностику із іншими недіабетичними захворюваннями нирок.
- Ця класифікація має застосовуватися лише як класифікація ДН, але не як посібник до застосування препаратів. Усі препарати, включаючи антидіабетичні агенти, є переважно препаратами, які метаболізуються нирками, та мають застосовуватися згідно інструкції до їх застосування з урахуванням ШКФ у кожного пацієнта.





МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ДХН

Клас	Описання	Критерії включення
I	Помірні або неспецифічні СО зміни та EM-доведене потовщення ГБМ	Немає критеріїв класів II,III,IV; ГБМ>395нм у жінок або >430нм у осіб чоловічої статі віком понад 9 років
IIa	Помірна експансія мезангіуму	Немає критеріїв класів III,IV. Незначна експансія мезангіуму у більш ніж 25% клубочків
IIb	Виражена експансія мезангіуму	Немає критеріїв класів III,IV. Виражена експансія мезангіуму у більш ніж 25% клубочків
III	Вузликівий склероз (зміни Кімелстейна-Вілсона)	Немає критеріїв класів IV. Присутній хоча б один вузлик.
IV	Виражений діабетичний гломерулосклероз	Глобальний гломерулярний склероз >50% клубочків. Будь-які зміни класів I-III



ОКРЕМІ ДАНІ UP TO DATE

СКРИНІНГ ДХН

Скринінг на наявність ДХН у хворого на ЦД повинен здійснюватись щорічно за тривалості більше 5 років у разі ЦД 1 типу або разом зі встановленням діагнозу ЦД 2 типу.

Об'єм скринінгу: визначення ВАК сечі, ШКФ, наявності діабетичної ретинопатії, рівню АТ.

АКВ сечі ≥ 30 mg/g у 2 з 3 зразків ранішньої порції сечі упродовж 3 – 6 міс

Причиною ХХН у хворого на ЦД 1 або 2 типу може бути не ДХН.

Standards of Medical care and Diabetes, 2015

The Journal of clinical Applied Research and Education Vol 38
Supp.1, S 1-94





ОКРЕМІ ДАНІ UP TO DATE

Діагноз ДХН повинен викликати сумнів якщо

- тривалість ЦД 1 типу < 5 років;
- відсутня ретинопатія у разі ЦД 1 типу;
- швидкий темп зростання рівня альбумінурії або формування нефротичного синдрому;
- медикаментозно- рефрактерна гіпертензія;
- активний осад сечі;
- наявні ознаки іншої системної хвороби;
- зниження ШКФ > 30% протягом 2-3 міс прийому ІАПФ або БРА II





ОКРЕМІ ДАНІ UP TO DATE

ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РАС У ХВОРИХ НА ЦД ТА ХХН

ЦД 1 або 2 альбумінурія < 30 мг/гр, гіпертензія відсутня – не застосовувати ІАПФ або БРА II!

ЦД 1,2 – альбумінурія ≥ 30 мг/гр, гіпертензія відсутня – тільки ІАПФ!
БРА II не ефективні!

ЦД 1,2 альбумінурія ≥ 30 мг/гр, гіпертензія – ІАПФ або БРА II

БРА II рідше викликає $\uparrow K^+$ ніж АПФ

Комбінована терапія блокаторами РАС (ІАПФ + БРА II+ АМР+ ПІР) не застосовується. Д, БКК, вБ можуть застосовуватись

Standards of Medical care and Diabetes, 2015

The Journal of clinical Applied Research and Education

Vol 38 Supp.1, S 1-94





КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ МОНІТОРИНГ ХВОРИХ НА ДХН

Стадії ХХН	Рекомендовані дії
I-II	Визначення ЦД як причини ХХН Об'єм дій визначається типом ЦД, ступенем компенсації глікемії, наявністю гіпертензії, анемії, рівнем альбумінурії, ускладнень ЦД.
III	Консультація нефролога, зміна дозування ЛЗ відповідно до ШКФ, визначення АТ, альбумінурії, ЗАК, ШКФ, моніторинг електролітів крові кожні 6 місяців; ПТГ, наявність vit D дефіциту 1 раз на рік. Визначення темпу прогресування ХХН 1 раз на рік або за потреби.
IV	Зміна дозування ЛЗ відповідно до ШКФ, визначення АТ, альбумінурії, ЗАК, ШКФ, моніторинг електролітів крові КЛР 1 раз на 3 місяці; ПТГ, наявність vit D дефіциту 1 раз на рік; розглянути необхідність виконання денситометрії, вирішення питання про модальність ДНЗТ та часу формування доступу, вакцинація проти гепатиту В. Визначення темпу прогресування ХХН 1 раз на рік або за потреби.
V	Визначається варіантом лікування: ДНЗТ чи паліативна терапія

Standards of Medical care and Diabetes, 2015
The Journal of clinical Applied Research and Education Vol 38 Supp.1,
S 1-94



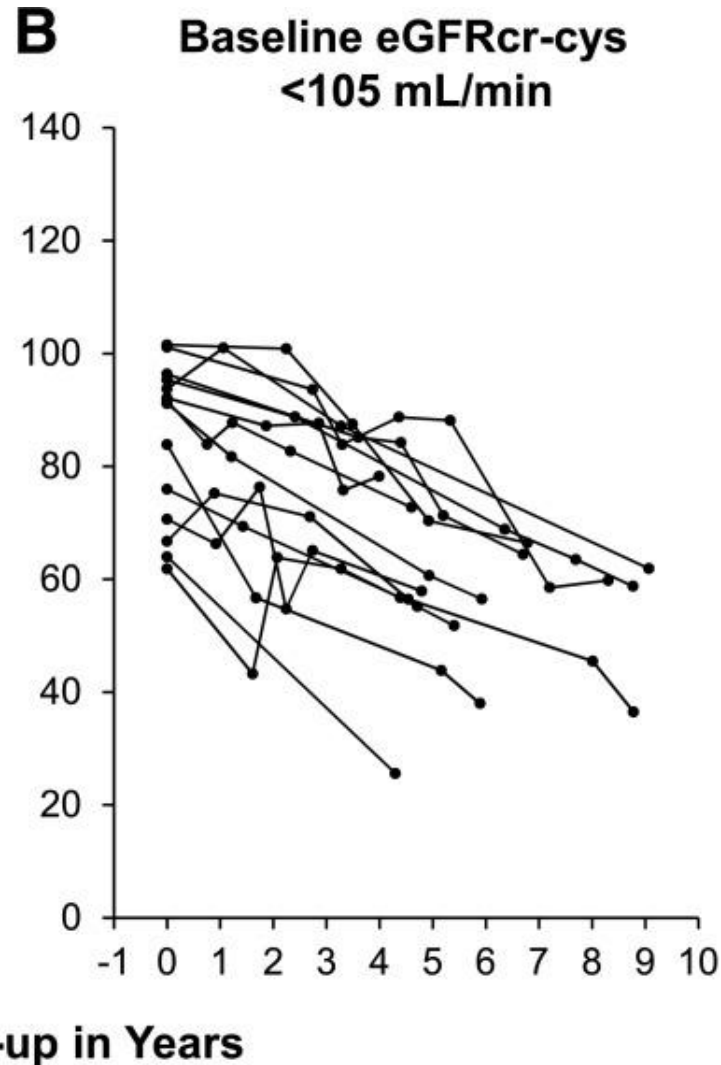
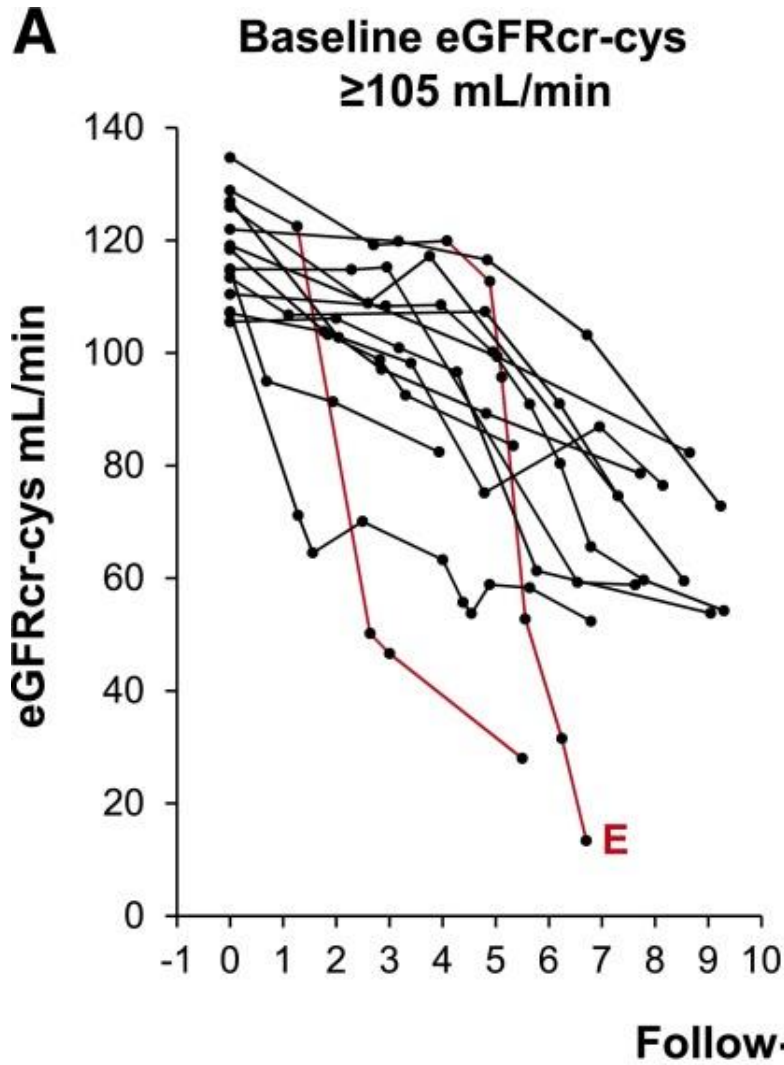
Rate of Decline of GFR

(ml/min/year)

	Type 1	Type II
A1	1.2-3.6	0.96
A2	1.2 - 3.6	2.4
A3	9.6-12	5.4-7.2



ГРАФІКИ eGFRcr-cys у ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 1 ТИПУ З НОРМОАЛЬБУМІНУРІЄЮ ТА ПРОГРЕСИВНИМ ЗНИЖЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК ($\geq 3.3\%$ НА РІК) ПРОТЯГОМ 4-10 РОКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

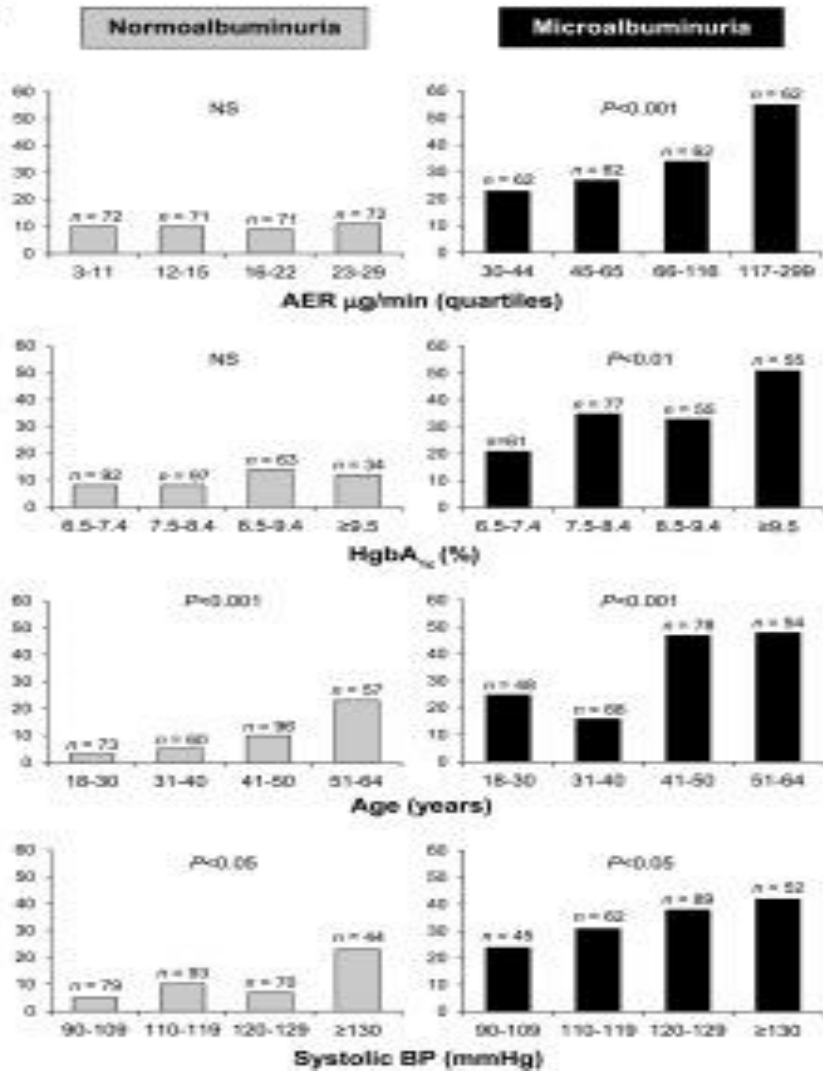


A. Krolewski et al., Diabetes Care. Early Progressive Renal Decline Precedes the Onset of Microalbuminuria and Its Progression to Macroalbuminuria 2014 Jan; 37(1): 226–234

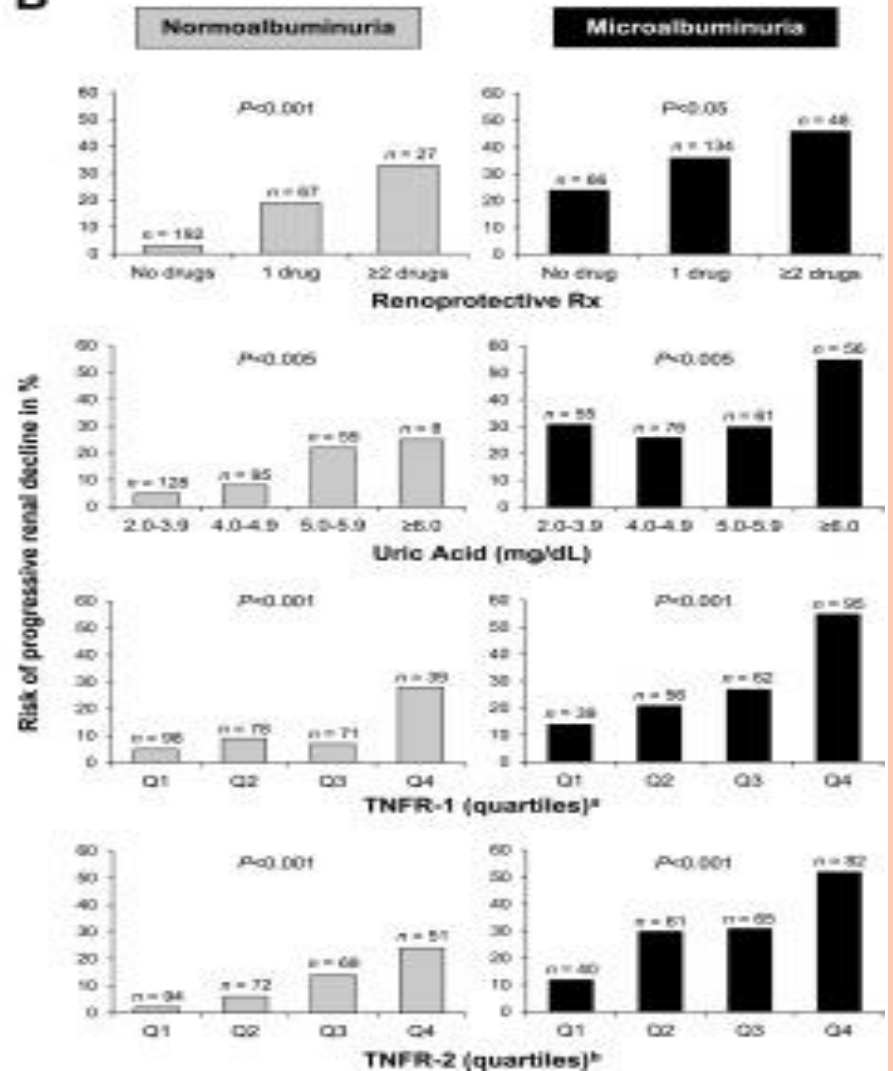


РИЗИК ПРОГРЕСИВНОГО ЗНИЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗАЛЕЖНО ВІД ВИХІДНИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК (A) ТА БІОМАРКЕРІВ (B) У ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ (A. KROLEWSKI ET AL., 2014)

A

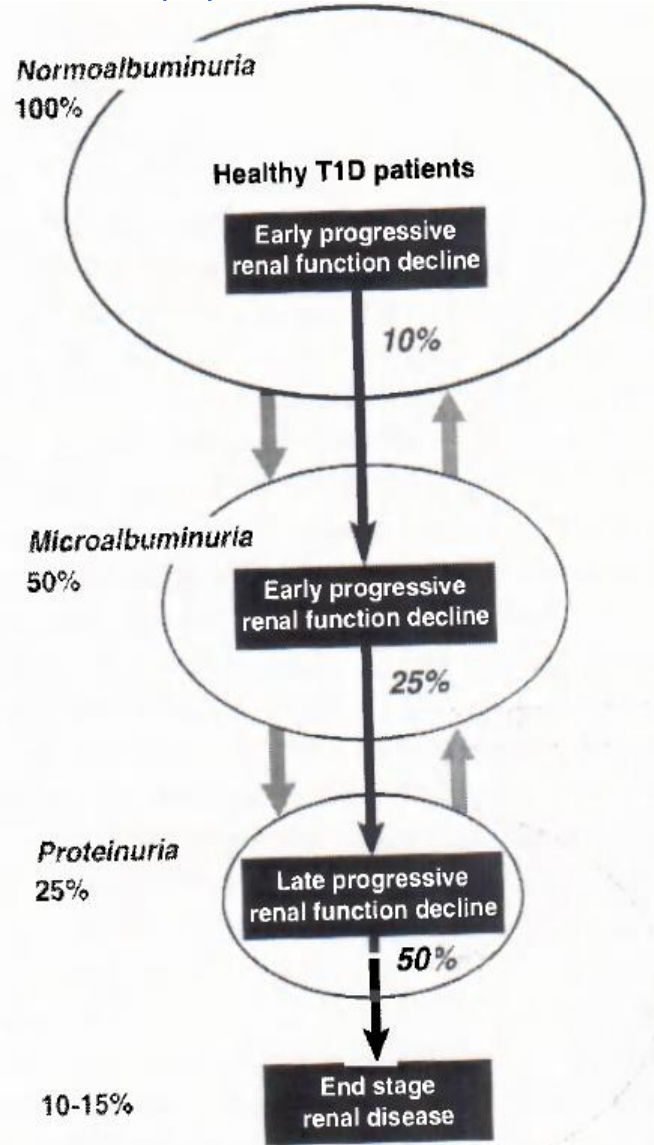


B





ПРОГРЕСИВНЕ ЗНИЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК Є ОДНОСПРЯМОВАНИЙ ПРОЦЕСОМ



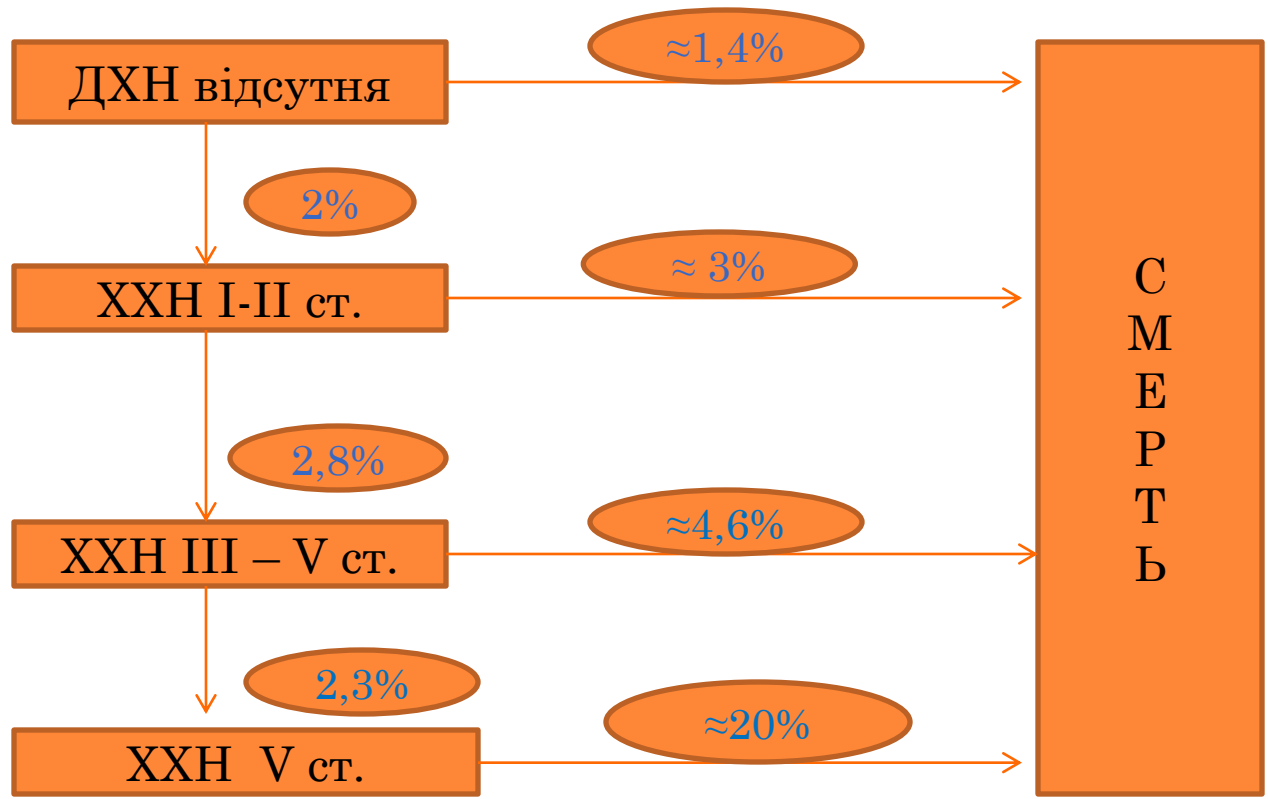
Зниження функції нирок неухильно прогресує до ТХНН. Однак у більшості пацієнтів із альбумінурією та великого відсотку пацієнтів із протеїнурією термінальна ХХН ніколи не розв`ється. У цих пацієнтів підвищений ризик смерті, не пов`язаний з ТХХН, але цей ризик складає лише одну десяту від ризику смерті у пацієнтів з ТХХН.

A. Krolewski et al. Clin. Exp. Nephrol. 2014, 18: 571-583





ЕВОЛЮЦІЯ ДХН





СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДХН

Стратегія 1: для лікування пошкодження нирок:
досягнення цільового АТ.

Цільовий рівень АТ 125/75 – 140/80

Стратегія 2: контроль глікемії.

Цільовий рівень A_{1c} 7%

Стратегія 3: інгібіція РАС.

Застосування ІАПФ, БРА II, ПІР, ІМР

G.Appel *CCJ of Medicine* 2014; V.80, 4, 209-217





ADVANCE-ON

Застосування комбінації периндоприл+індапамід в середньому протягом 4,5 років достовірно зменшував смертність як від будь-яких причин, так і від кардіоваскулярних.

В той же час, інтенсивний глікемічний контроль (гліклазид MR) протягом 5 років на вищеперелічені причини смерті не впливав.

S.Zoungas et al. N.Engl.Med 2014; 371: 1392-1406





ВИСНОВКИ

Концепція ХХН відповідає закономірностям стадійності розвитку ДХН і може стати основою міждисциплінарного консенсусу з питань профілактики її виникнення, сповільнення темпів прогресування.





ВИСНОВКИ

- На основі міждісциплінарного консенсусу необхідно визначити основні поняття, принципи формулювання діагнозу.
- Створити клінічні настанови, стандарт та протоколи з проблем ДХН.





ВИСНОВКИ

- В Україні частота ДХН в структурі ХХН залишається низькою, у той час, як в країнах ЄС та США ДХН є причиною ХХН у 30-60% хворих, у тому числі і у пацієнтів, які лікуються НЗТ
- Для покращення діагностики ДХН та результатів лікування необхідно забезпечити впровадження визначення альбумінурії та ШКФ, починаючи з II-го рівня надання медичної допомоги
- Починаючи з III-го рівня надання медичної допомоги консультації хворих на ДХН повинні здійснюватися міждисциплінарною групою (щонайменше в складі ендокринолога та нефролога)

