

## **Диабетическая нефропатия**

*УЗ Минский городской медицинский колледж*

Диабетическая нефропатия – общее понятие, объединяющее ряд вариантов поражения почек при сахарном диабете, в том числе гломерулосклероз, инфекцию мочевых путей с пиелонефритом и папиллярным некротическим склерозом, а также атеросклеротический нефроангиосклероз (7).

Наиболее характерным с исторических позиций для сахарного диабета (СД) считается диабетический гломерулосклероз, впервые описанный в 1936 г. Киммельстилом и Вильсоном, и в меньшей степени инфекционные почечные инфекции. На сегодняшний день используется термин «диабетическая нефропатия» (ДН), поскольку термин «диабетический гломерулосклероз» отражает уже далеко зашедшие морфологические изменения.

Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД, эта зависимость более изучена при СД 1 типа (инсулинозависимый), за счёт более точного времени своего дебюта. По данным Ch. Hasslacher и др. (1989), частота развития ДН у больных с длительностью диабета 1 типа до 10 лет составляет 5-6 %, до 20 лет – 20-25 %, до 30 лет - 35-40%, до 40 лет – 45 %, максимальный пик развития нефропатии приходится на сроки от 15 до 20 лет существования сахарного диабета (9).

При СД 2 типа (инсулинонезависимый) прослеживается такая же зависимость частоты ДН от длительности заболевания.

Механизмы развития поражения почек при СД до конца не ясны. Имеющиеся гипотезы патогенеза, естественно, связаны с существующими представлениями о патогенезе диабета в целом и развивающейся вместе с основной болезнью генерализованной микроангиопатией.

Морфологические изменения, характерные для поражения почек при СД, хорошо изучены как на светооптическом, так и электронно-микроскопическом уровне при уже выраженном интеркапиллярном гломерулосклерозе. Наиболее значительным изменениям подвергаются сами клубочки, а также артерии и артериолы почек. Помимо утолщения базальной мембраны, отмечается 4 вида поражений: это узловатая и диффузная формы гломерулосклероза, «капсульные капли» и «фибринозные шапочки» (экссудативная форма). В настоящее время предпочтение отдаётся изменениям узловатого гломерулосклероза, которые возникают вследствие увеличения мезангиального матрикса. Последний начинается на самых ранних стадиях ДН и наиболее выражен в области «рукоятки» клубочка, т.е. в месте соприкосновения мезангия с приносящей и выносящей артериолами клубочков. Морфологические изменения мезангиального матрикса в области рукоятки клубочков подтверждают роль внутриклубочковой гипертензии в развитии ДН (10). Выраженные изменения находят в артериях и артериолах клубочков, сочетание артериолосклероза с гиалинозом характерно для диабетической этиологии сосудистого поражения, что R.N. Neptinstall (1966) рассматривает как один из маркеров ДН даже при отсутствии заметных клубочковых поражений.

Изменения интерстициальной ткани почек при СД не носят специфического характера и характеризуются утолщением тубулярных базальных мембран, развитием диффузного фиброза интерстиция, атрофией канальцев. Ряд авторов считают, что тубулоинтерстициальные изменения почечной ткани предшествуют склеротическим изменениям клубочков при СД (11). Вопрос о том, что является первичным при ДН – изменения клубочков или канальцев, остаётся открытым. Большинство исследователей придерживаются мнения о параллельном развитии клубочковых, интерстициальных изменений и гиалиноза артериол.

У больных СД отмечается склонность к инфекции мочевых путей, что приводит к быстрому распространению и развитию пиелонефрита и апостематозному нефриту или папиллярному некрозу. Внутривенная урография обнаруживает характерные для папиллярного некроза изменения чашечек, «изъеденных молью» (7).

Одной из веских причин неполного объяснения механизма поражения почек при сахарном диабете и развития диабетической нефропатии является рассмотрение инфекционного фактора и пиелонефрита «в меньшей степени» или как «склонность».

Пиелонефрит является самым частым заболеванием почек и одной из распространённых болезней инфекционного генеза. На основании данных вскрытия пиелонефрит выявляется примерно у каждого 12 - 10-го умершего, будучи в значительном проценте случаев не распознанным при жизни (6).

У лиц пожилого и старческого возраста на вскрытии пиелонефрит выявляют ещё чаще – практически у каждого 5-го умершего (3).

Согласно нашим наблюдениям, у 11 из 27 умерших больных с сахарным диабетом, в возрасте  $68,1 \pm 1,52$  года, (20 женщин, 7 мужчин), было сделано вскрытие. У всех 11 пациентов патологоанатомом был поставлен диагноз – прогрессирующая почечная недостаточность, у 8 – нефросклероз, у 7 – острый пиелонефрит (карбункул почки, множественные гнойнички), у 2-х из них с явлениями уросепсиса, у 4 лиц – хронический пиелонефрит в фазе обострения и двусторонняя крупноочаговая полисегментарная гнойная пневмония (5).

Ведущими этиологическими агентами, инфицирующими мочевые пути и почки, являются представители семейства Enterobacteriaceae, из которых большая часть приходится на кишечную палочку – около 80 %. Патогенность микроорганизма характеризуется его способностью к адгезии, инвазии и повреждению тканей, а также к пролиферации в среде обитания. Кишечные палочки, в отличие от стафилококков, способны размножаться даже в нормально функционирующем мочевом пузыре, что может рассматриваться как ключевой момент в патогенезе восходящей инфекции мочевых путей (8).

Основной путь инфицирования мочевых путей – восходящий, уриногенный; гематогенное их инфицирование происходит лишь в 3-5 % случаев, как правило, в ходе системных инфекционных процессов, протекающих с бактериемией.

В норме возможно инфицирование лишь дистального отдела уретры микроорганизмами, колонизирующими периуретральную область и промежность. Микробный пейзаж этих областей, состоящий из дифтероидов, стрептококков и стафилококков, в норме населяющий, уступает место

граммотрицательной флоре кишечной группы, преимущественно факультативной (причины явления пока неясны).

Следующим этапом является инфицирование мочевого пузыря, свойственное преимущественно женщинам. Попадание бактерий в мочевой пузырь женщин облегчается короткостью мочеиспускательного канала и близостью к нему анального отверстия. У мужчин аденома предстательной железы является способствующим фактором проникновения инфекции. Обсуждаются особенности гидродинамики струи мочи и возможность рефлюкса мочи из уретры в мочевой пузырь.

Третьим этапом является проникновение бактерий в почечные лоханки и далее в ткань почек. Рассматриваются многие факторы, прежде всего, те, которые способствуют ретроградному току мочи – рефлюксу мочи.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (вторичный, приобретённый) возникает при уретероцеле, наличии клапанов задней уретры, нейрогенном мочевом пузыре, гипертрофических процессах в предстательной железе. Внутрпочечный рефлюкс – это обратный ток мочи в венозную форникальную систему почки или в почечные канальцы, он относится к рефлюксам высокого давления и происходит в сложных чашечках почек.

Чаще всего пузырно-мочеточниковый и внутрпочечный рефлюксы приводят к фокально-сегментарным поражениям паренхимы почек с рентгенологическими признаками её рубцевания (симптом Ходсона), к различным степеням выявляемой каликоэктазии.(1).

Нефропатогенность бактерий заключается в феномене адгезии, препятствующей вымыванию микробов из чашечно-лоханочной системы, инвазии, повреждению и пролиферации тканей. Бактериями выделяется эндотоксины, что способствует снижению нормального тонуса и перистальтики мочевых путей, этому сопутствуют пузырно-мочеточниковый и внутрпочечный рефлюксы мочи.

С возрастом пациента частота гнойных форм пиелонефрита значительно возрастает. Развитие гнойного пиелонефрита у них происходит, как правило, на фоне обструкции мочевых путей при мочекаменной болезни или опухолевых процессах. Однако в клиническом диагнозе эти формы пиелонефрита находят отражение лишь в редких случаях, более чем в 90 % случаев их обнаруживают лишь на вскрытии. (1, 2).

Лечение клинической формы диабетической нефропатии направлено на компенсацию углеводного обмена, устранение артериальной гипертензии, электролитных нарушений, гиперлипидемии, инфекции мочевых путей и улучшение азотовыделительной функции почек (4).

Компенсация углеводного обмена достигается за счёт интенсивной инсулинотерапии (многократное введение инсулина короткого действия) или комбинации инсулина пролонгированного действия с коротким при сахарном диабете 1 и 2 типа. Назначаются гипотензивные (ингибиторы АПФ, мочегонные), гиполипидемические (комбинация статинов, фибратов, никотиновой кислоты), антибактериальные препараты.

Даже при ранних стадиях ХПН компенсация углеводного обмена осложняется тем, что у больных могут возникать частые гипогликемии из-за уменьшения потребности в инсулине, уменьшения деградации инсулина почечным

ферментом инсулиназой и увеличения длительности циркуляции вводимого инсулина (4).

Согласно нашим наблюдениям, диабетическая нефропатия – это общее понятие, объединяющее ряд вариантов поражения почек при СД, где инфекция мочевых путей, чашечно-лоханочной системы с развитием пиелонефрита и папиллярного некротического склероза идёт параллельно с формированием клубочковых, интерстициальных изменений, гиалинозом артериол и становлением гломерулосклероза, что приводит к диабетическому нефросклерозу и прогрессирующей почечной недостаточности.

Одной из частых причин декомпенсации сахарного диабета, как 1-го, так и 2-го типа, является гнойно-воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе, усугубляющийся нарушением уродинамики на фоне клубочковых, интерстициальных изменений и гиалиноза артериол почек.

У больных СД в феномене адгезии и физиологической обструкции, обусловленной выделением бактериями эндотоксинов, снижается нормальный тонус и перистальтика мочевых путей, чему сопутствуют пузырно-мочеточниковый и внутривнепочечный рефлюксы мочи, что многократно усугубляется при глюкозурии. Прогрессированию инфекции содействует диабетический гломерулосклероз. С продолжительностью сахарного диабета и возрастом пациента частота гнойных форм пиелонефрита значительно возрастает. Развитие гнойного пиелонефрита у них происходит, как правило, на фоне обструкции мочевых путей при мочекаменной болезни, диабетическом гломерулосклерозе, при опухолевых процессах. Нарушение пассажа мочи с бактериурией, лейкоцитурией, пиурией значительно усугубляется глюкозурией (выраженной). Назначение комплексного антибактериального лечения снижает выделение бактериями эндотоксинов, явление адгезии и окклюзии, восстанавливает тонус, перистальтику мочевых путей, пассаж мочи, ускоряет отток воспалительно-гнойного содержимого из почек. Комплексное антибактериальное лечение вместе с сахароснижающими препаратами (инсулинотерапией, по надобности) снижает гипергликемию, приводит к компенсации сахарного диабета, при чём не наблюдается гипогликемических состояний (6).

Клинико-метаболическая компенсация сахарного диабета (1-го и 2-го типа) наблюдается при назначении комплексного антибактериального лечения (сочетание антибиотиков с сульфаниламидами, производными нитрофурана, оксихинолина, фторхинолинами, противогрибковыми препаратами), фитотерапии.

:

#### 1. Антибиотики

- полусинтетические пенициллины (ампициллин)
- цефалоспорины (цефозолин, кефзол),
- аминогликозиды (гентамицин, амикацин),

#### 2. Производные нитрофурана (фурамаг, фурагин),

#### 3. Фторхинолоны (таривид, ципробай);

#### 4. Нефторированные хинолоны (нитроксолин, 5-НОК, оксолиновая кислота);

#### 5. Производные нафтиридина (налидиксовая кислота, неграм);

#### 6. Противогрибковые (нистатин, леворин);

7. Сульфаниламиды (бисептол, сульфадиметоксин)
8. Фитотерапия.
9. Инфузионная терапия (реополиглюкин, полиглюкин).
10. Сахароснижающие препараты (по надобности инсулинотерапия).
11. Симптоматическое лечение.

Пример:

Больной В., 65 лет, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении 3-ей ГКБ г. Минска с диагнозом: Артериальная гипертензия II ст., риск 3. ИБС: Стенокардия покоя и напряжения ФКШ. Атеросклеротический и постинфарктный коронарокардиосклероз с нарушением сердечного ритма II Б. Сахарный диабет 2 типа.

Эндокринолог был вызван по поводу декомпенсации сахарного диабета (8<sup>00</sup>гликемия - 10,6 ммоль/л; 14<sup>00</sup>- 22,4 ммоль/л, 17<sup>00</sup> - 24,4 ммоль/л). Больной жаловался на постоянную головную боль, головокружение, потливость и боли в области сердца сжимающего характера особенно в ночное время, жажду, сухость, горечь во рту, чувство тяжести в правом боку, плохой сон, онемение пальцев ног, судороги, частое мочеиспускание малыми порциями.

Пациент считал себя больным сахарным диабетом (СД) около 10 лет, когда на стационарном лечении по поводу гипертонического криза был выявлен СД и назначен глибенкламид по 1 таблетке 2 раза в день. В течение года сахароснижающие препараты принимал нерегулярно, злоупотреблял спиртным. Диету не соблюдал: ел глазированные сырки, мёд, конфеты. Из перенесенных заболеваний отмечал инфекционный гепатит, частые простудные заболевания. 2 года назад на стационарном лечении по поводу инфаркта миокарда больной был переведен на инсулинотерапию:

800 – Протамин 18 ЕД

Моно-инсулин 10 ЕД

1400 - Моно-инсулин 10 ЕД

1700 - Моно-инсулин 10 ЕД

2200 - Протамин 22 ЕД подкожно.

Объективно: больной правильного телосложения, повышенного питания, рост 164 см, вес 97 кг. Кожные покровы сухие, с желтушным оттенком. Паховые лимфатические узлы увеличены, чувствительны при пальпации. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна, подвижна при акте глотания. Тоны сердца глухие, над аортой акцент II тона, единичные экстрасистолы, ЧСС – 65, Ps - 60 уд. в 1 мин, АД 190/105 мм рт. ст. В лёгких дыхание жёсткое, с обеих сторон – единичные сухие хрипы, ЧД – 22 в 1 мин. Живот мягкий, печень на 6 см выступает из-под края правой рёберной дуги, чувствительна при пальпации. Симптом поколачивания по пояснице слабо положительен с обеих сторон. Стул через день, склонность к запору. Пульсация на a. tibialis posterior d., s. ослаблена. На ногах отёки.

Биохимический анализ крови: билирубин общий – 32,6 мкмоль/л, мочевины - 13,8 ммоль/л; амилаза - 250 ммоль/л.

Общий анализ крови: Hг – 2,6 •10<sup>12</sup>/л, Hb – 106 г/л, L – 18,8 •10<sup>9</sup>/л, б – 1%, п - 12 %, э – 7%, с.- 45 %, л.- 24 %, м.- 12 %, СОЭ - 32 мм/час.

Общий анализ мочи: удельный вес 1014, белок - 1,2 г/л, лейкоциты – все поля зрения, глюкоза – 120 ммоль, бактерии +++, оксалаты, ацетон - отр.

На основании жалоб, анамнеза, объективных и лабораторных данных был поставлен диагноз: Сахарный диабет 2 типа, вторичная сульфаниламидная резистентность, в стадии клинико-метаболической декомпенсации. Диабетическая полинейропатия, дистальная форма. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетический нефросклероз. Хронический пиелонефрит в стадии затянувшегося обострения. МКБ. ХПН II ст. Жировой гепатоз (стеатоз). Анемия неясного генеза. ИМТ - 35 кг/м<sup>2</sup>.

Рекомендовано лечение:

1. Стол № 9-5 (Д-П) + П завтрак, + полдник + П ужин (кефир).

2. 800 - Протамин 20 ЕД,

800 - Моно-инсулин 8 ЕД,

1400 - Моно-инсулин 8 ЕД,

1700 - Моно-инсулин 6 ЕД,

2200 - Протамин 16 ЕД,

коррекция дозы инсулина - в зависимости от гликемии;

3. Реополиглюкин 400 мл

Панангин 5,0

по окончании – фуросемид 2,0, в/венно-капельно № 4;

4. фурамаг (0,1) по 1 табл. 3 раза в день;

5. 5-НОК (0,05) по 1 табл. 3 раза в день;

6. УЗИ органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек);

7. общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко;

8. контр. анализ крови на сахар: 800 1400 1700 2200

9. анализ суточной мочи на сахар.

В течение 4-х дней стационарного лечения самочувствие больного улучшилось: перестали беспокоить головная боль, боли в области сердца в ночное время, не наблюдались жажда, сухость, горечь во рту, сон стал спокойным, вставал мочиться в ночное время 1 раз.

Гликемия: 8<sup>00</sup> - 5,6 ммоль/л; 14<sup>00</sup> - 4,4 ммоль/л, 17<sup>00</sup> - 5,2 ммоль/л).

Контр. биохимический анализ крови: билирубин общий - 29,6 мкмоль/л; мочевины - 8,9 ммоль/л, амилаза - 65 ммоль/л;

Контр. общий анализ крови: Нв -110 г/л, Ег - 4,0 • 10<sup>12</sup>/л, L - 10,2 • 10<sup>9</sup>/л, б-1%, э - 4 %, п - 8%, с - 49 % , л - 18 %, м - 10 %, СОЭ - 30 мм/час.

Контр. общий анализ мочи: удельный вес 1015, белок - 0,2 г/л, лейкоциты - 20-24 в поле зрения, эритроциты - ед., глюкоза - нет, бактерии - нет.

УЗИ органов брюшной полости: Гепатомегалия, диффузные изменения в печени - стеатоз. УЗ признаки хронического панкреатита (увеличение в размерах головки поджелудочной железы). Размеры почек, больше правой, увеличены, паренхима утолщена за счёт отёка, незначительная уростаза.

В течение недели утренняя доза протамина уменьшилась до 10 ЕД, вечерняя - до 6 ЕД, моно-инсулин вводили по 4 ЕД трижды.

В удовлетворительном состоянии больной был переведен на амбулаторное лечение с продолжением антибактериального лечения.

Выше приведенный пример является не единичным и иллюстрирует быструю клиничко-метаболическую компенсацию сахарного диабета при назначении комплексного антибактериального лечения, основанного на причинно-следственной связи патологического процесса.

#### Выводы:

1. У больных сахарным диабетом пожилого и старческого возраста на вскрытии пиелонефрит выявляется практически у каждого умершего.
2. Диабетическая нефропатия – это общее понятие, объединяющее ряд вариантов поражения почек, где инфекция мочевых путей, чашечно-лоханочной системы с развитием пиелонефрита идёт параллельно с формированием клубочковых, интерстициальных изменений, гиалинозом артериол, что приводит к диабетическому нефросклерозу и прогрессирующей почечной недостаточности.
3. Одной из частых причин декомпенсации сахарного диабета, как 1-го, так и 2-го типа, является гнойно-воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе, усугубляющийся глюкозурией и нарушением уродинамики на фоне клубочковых, интерстициальных изменений и гиалиноза артериол почек.
4. Назначение комплексного антибактериального лечения снижает выделение бактериями эндотоксинов, явление адгезии и окклюзии, восстанавливает тонус, перистальтику мочевых путей, пассаж мочи, ускоряет отток гнойно-воспалительного содержимого из почек.
5. Комплексное антибактериальное лечение вместе с сахароснижающими препаратами (инсулинотерапией, по надобности) снижает гипергликемию, приводит к компенсации сахарного диабета, не вызывает гипогликемических состояний.

#### Литература

1. Борисов, И. А. Пиелонефрит. Нефрология / под ред. Е. В. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 383–399.
1. Борисов, И. А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе / И. А. Борисов // Тер. архив. 1997. Т. 69, № 8. С. 49–54.
2. Борисов, И. А. Пиелонефрит в старческом возрасте / И. А. Борисов, В. В. Сура, Ю.П. Грибунов // Тер. архив. 1983. Т. 65. № 6. С. 3–9.
3. Зефирова, Г. С. Сахарный диабет. Клиническая эндокринология / под редакцией Н. Т. Старковой. С-П.: Питер, 2002. С. 276–280.
4. Лобанова, М. В. Гиперосмолярность крови у больных сахарным диабетом / М. В. Лобанова, В. Н. Сержанина // Здоровоохранение. 2003. № 3. С. 44–47.
5. Лобанова, М. В. Патогенетическое обоснование интенсивной терапии гиперосмолярной диабетической некетонемической комы / М. В. Лобанова // Мед. журнал. 2010. № 2. С. 138–141.
6. Лопаткин, Н. А. Хронические заболевания почек у женщин / Н. А. Лопаткин, А. Л. Шабал. М.: Медицина, 1985. 240 с.
7. Мухин, Н. А. Диабетическая нефрология. Нефрология / Н. А. Мухин, М. В. Шестакова: под ред. Е. В. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 448–453.
8. Сидоренко, С. В. Микробиологическая характеристика инфекции мочевых путей: материалы Междунар. симпозиума / С. В. Сидоренко. М., 1999. С. 9–15.

10. Hasslacher, Ch. Similar risk of nephropathy in patients with type 1 and type II diabetes mellitus / Ch. Hasslacher, P. Wahl, E. Ritz // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989. Vol. 4. P. 859–863.
11. Shestakova, M. V. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy / M. V. Shestakova [et al.] // *J. Int. Med.* 1992. Vol. 231. P. 213–217.
12. Ziydeh, F. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease / F. Ziydeh // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49 (suppl. 54). P. 10–13.