



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Профессор
БОБКОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА

**«Диабетическая болезнь почек:
современное состояние проблемы»**

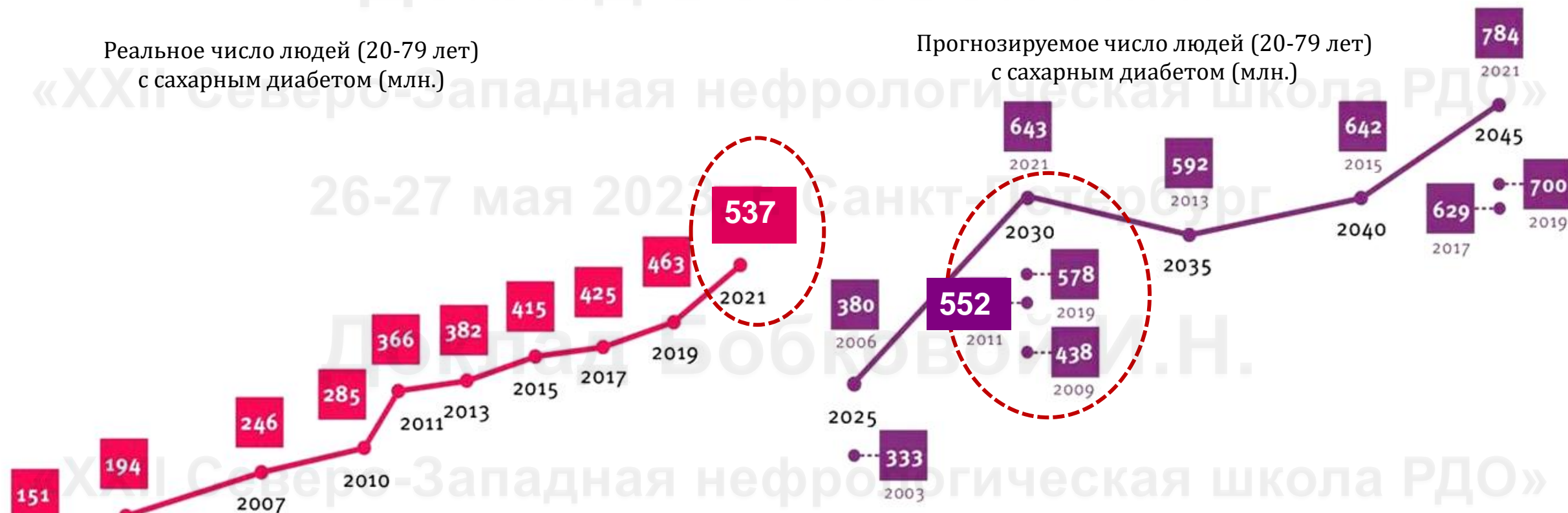
XXII Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
22 мая 2023 г.



Реальная и прогнозируемая распространенность сахарного диабета в мире



International
Diabetes
Federation

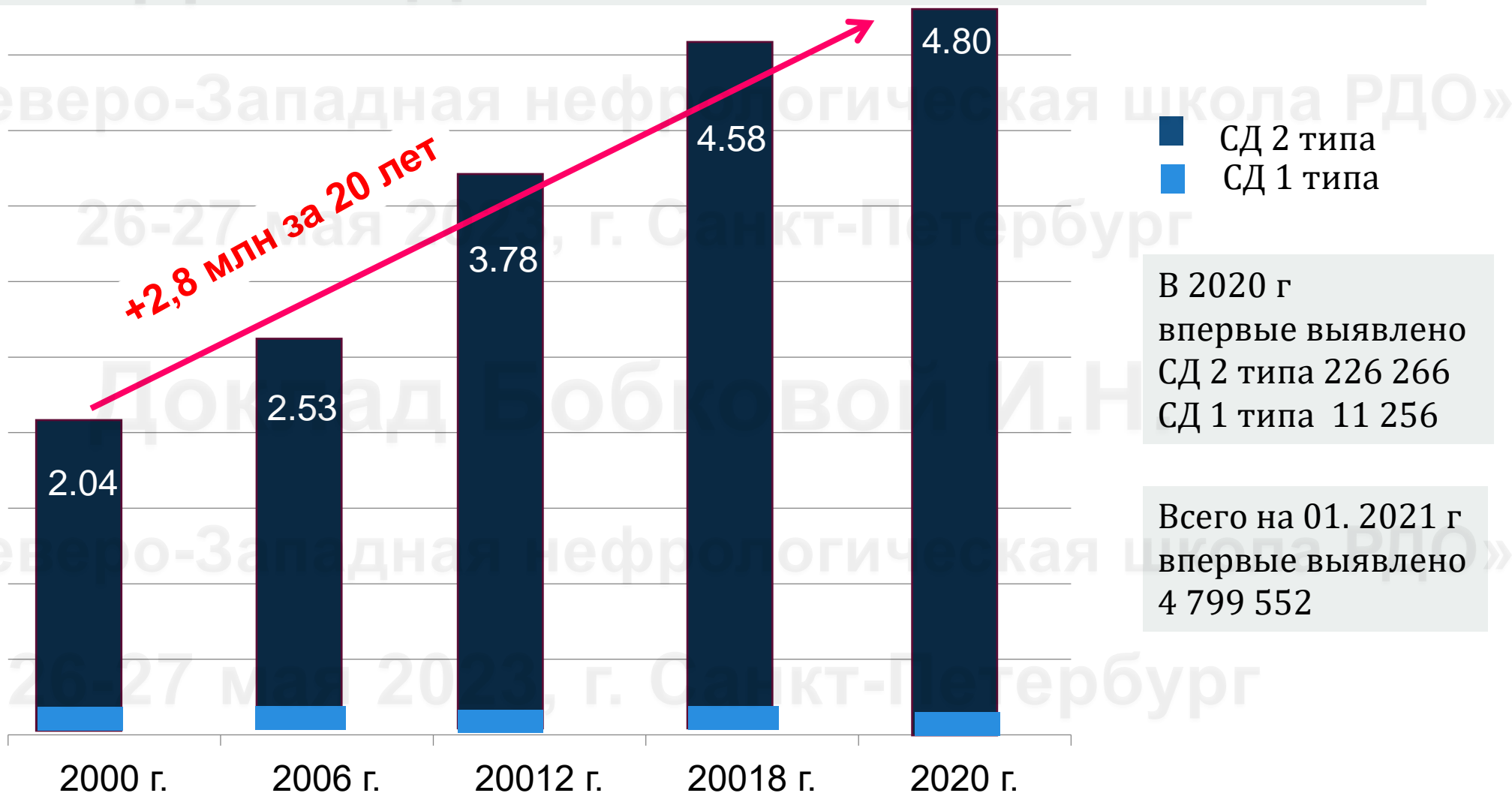


Реальная распространенность СД ежегодно превышает прогнозируемую распространенность

Прогноз от 2011 г на 2030 г уже реализовался в 2021 г почти на 10 лет раньше

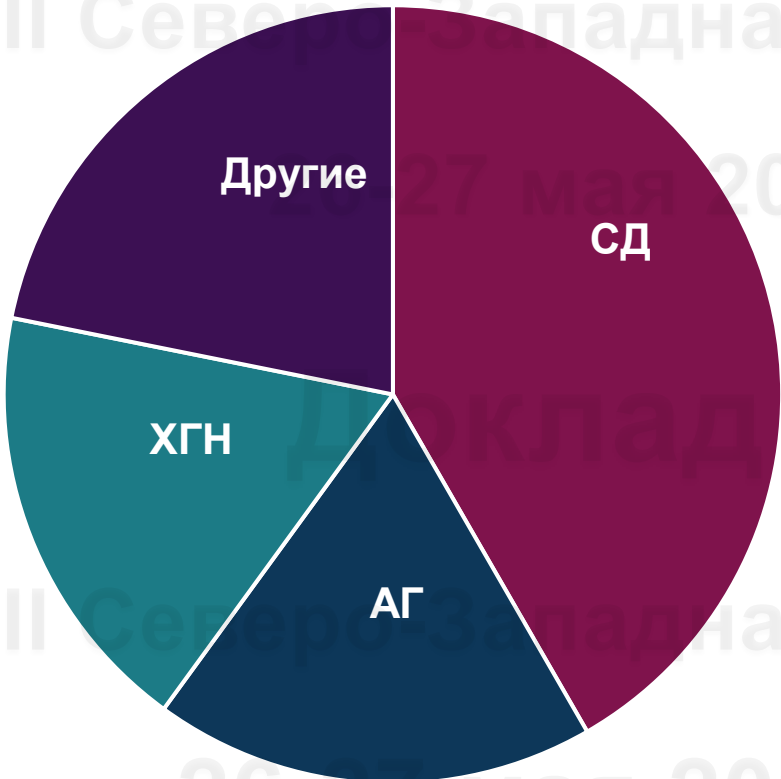
Рост числа больных сахарным диабетом в РФ

В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. В РФ на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн человек (3,2% населения), из них: 92%– СД 2 типа, 6% – СД 1 типа и 2%– другие типы СД.



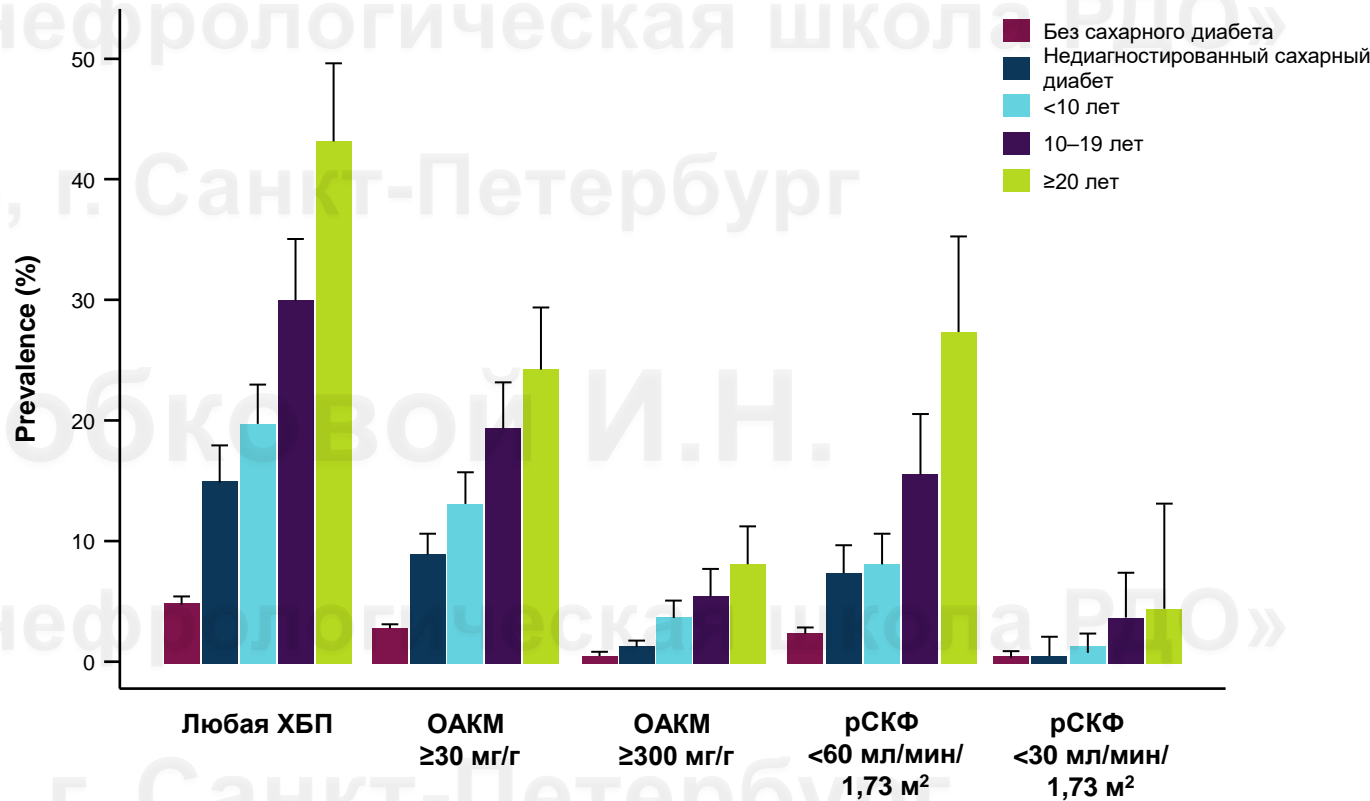
Сахарный диабет – наиболее частая причина ХБП, распространенность ХБП увеличивается по мере увеличения длительности течения сахарного диабета

Стандартизированная по возрасту глобальная распространенность ХБП на 100 000 в 2016 году¹



На сахарный диабет приходится наиболее высокая доля стандартизированного по возрасту показателя DALY, у пациентов с ХБП по сравнению с другими причинами²

Наличие ХБП среди взрослых лиц в США, в зависимости от длительности СД³



ОАКМ = отношение альбумина к креатинину в моче; ХБП = хроническая болезнь почек; DALY = год жизни с коррекцией по инвалидизации; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации
 1. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2018;94:567–581; 2. Global Burden of Disease Collaborators 2017. *Lancet* 2018;392:1789–1858; 3. Zelnick LR, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1984–1990

Динамика заболеваемости ХБП при сахарном диабете в мире (1990-2019гг)

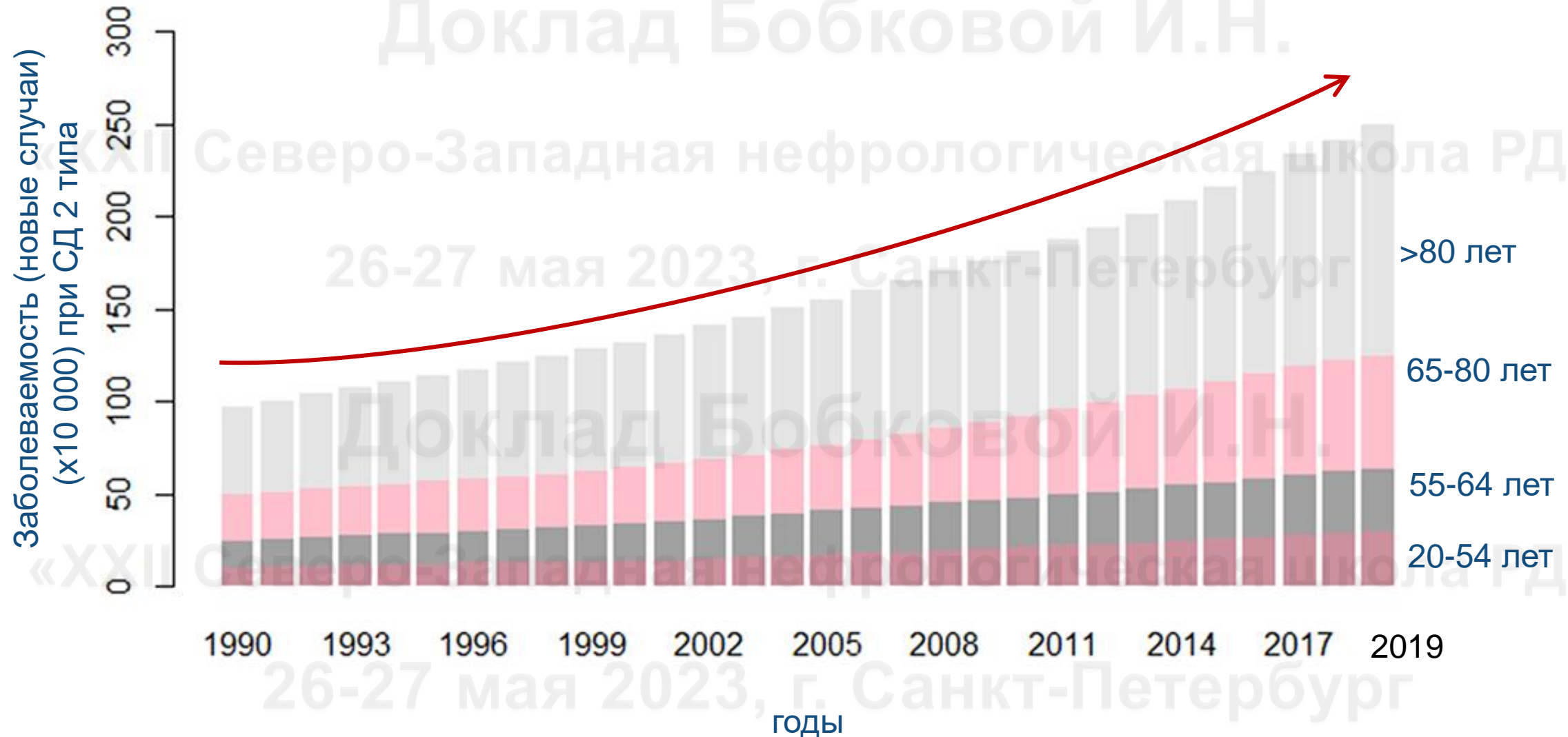
Доклад Бобковой И.Н.

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

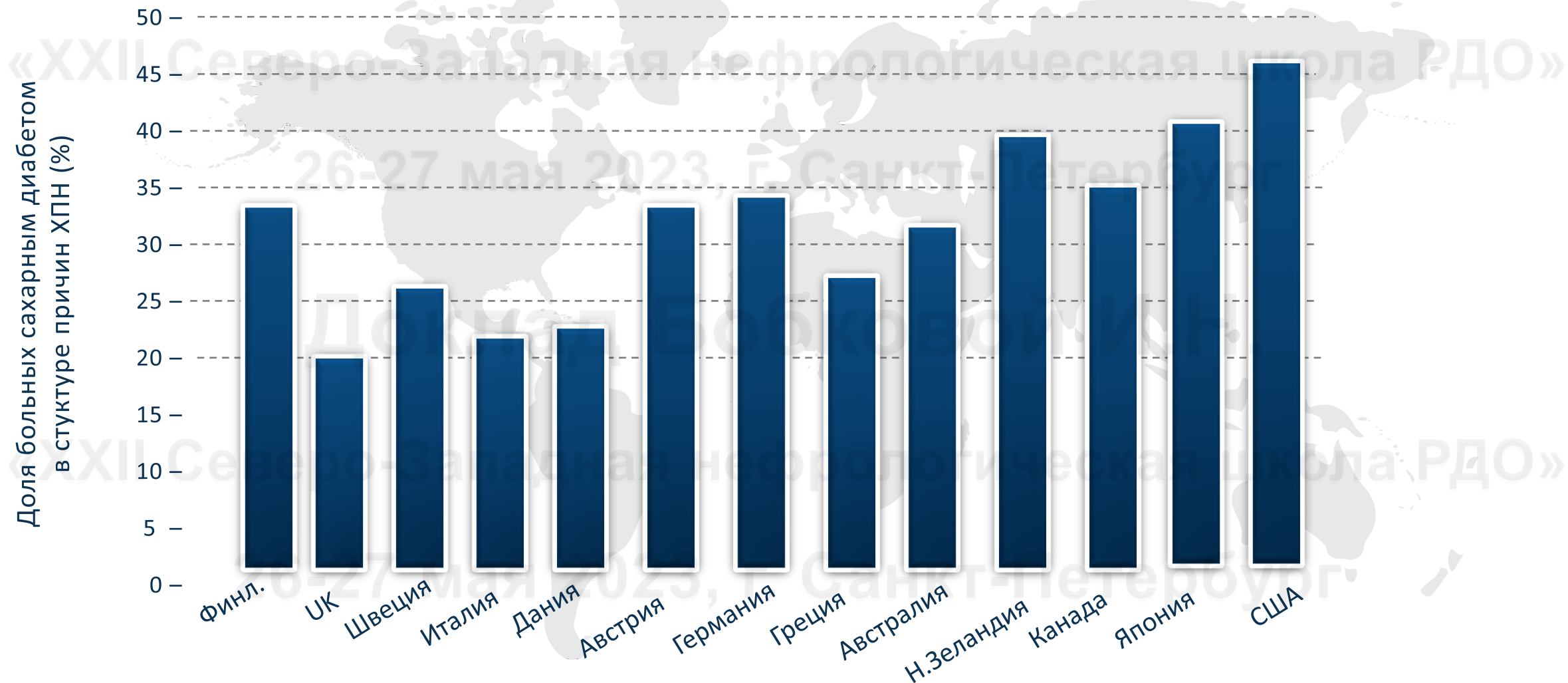
Доклад Бобковой И.Н.

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»



Доля больных сахарным диабетом в структуре причин ХПН в мире составляет 20-40%

Доклад Бобковой И.Н.



Современные особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- Неудовлетворительная / несвоевременная диагностика

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

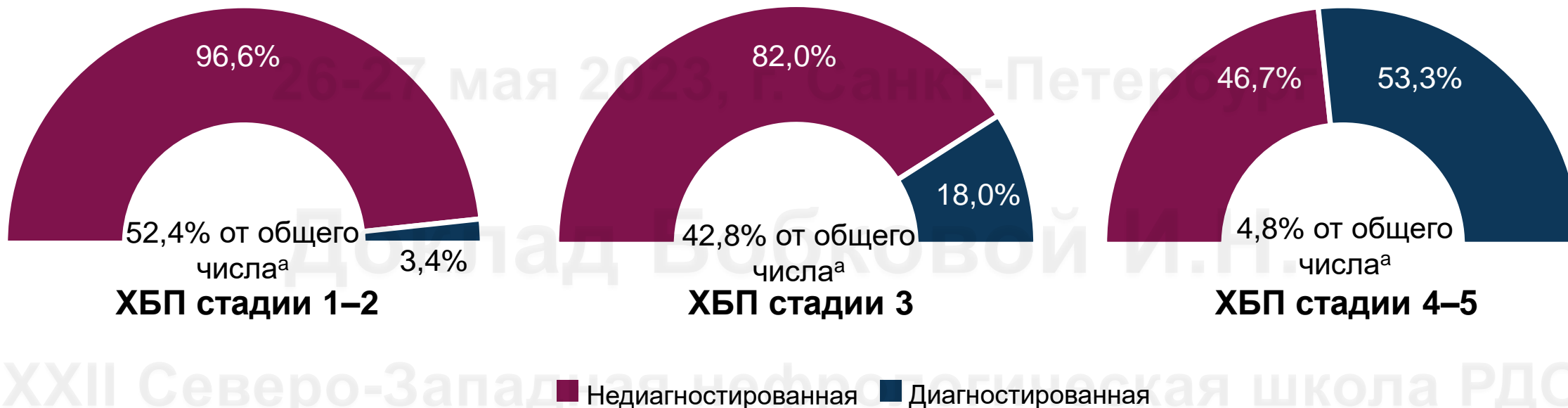
Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Отсроченное развитие симптоматики при ХБП сопровождается высокой распространенностью недиагностированных случаев, в особенности на ранних стадиях заболевания

- Была проведена оценка распространенности ХБП среди 9307 пациентов с СД2 в 466 медицинских центрах первичного звена в США; эти данные были использованы для определения категорий поставленного диагноза, ранее поставленного врачом первичного звена, как истинно положительные (диагноз ХБП), ложноотрицательные (недиагностированная ХБП), истинно отрицательные (без ХБП) или ложноположительные (без ХБП)¹



Высокая распространенность недиагностированной ХБП может быть обусловлена бессимптомным течением ХБП на ранних стадиях. Как правило, симптоматика проявляется на стадиях 4 или 5^{2,3}

^а Процент исследуемой популяции с ХБП на указанной стадии.

ХБП = хроническая болезнь почек; СД2 = сахарный диабет типа 2

1. Szczech LA, et al. *PLoS One* 2014;9:e110535; 2. Fraser SDS, Blakeman T. *Pragmat Obs Res* 2016;7:21–32; 3. Vaidya SR, Aeddula NR. *Chronic Renal Failure* 2019.

Доступно по адресу: <https://knowledge.statpearls.com/chapter/0/28357> (Доступ по состоянию на октябрь 2019 года)

У 50% пациентов с впервые выявленным СД 2 типа отмечались клинические или доклинические проявления микро- и макрососудистых осложнений

N=806
Возраст - 60 лет
ИМТ -29,3 кг/м²
HbA1c- 6,6 %
ЛПНП – 2,99 мм/л
САД – 134 мм рт.ст.
Курение – 50,5%

Более чем у 20% пациентов с СД на период постановки диагноза отмечались признаки ХБП

| Осложнение | Распространенность (%) |
|---|------------------------|
| ССЗ | 18,9 |
| Ишемия по данным ЭКГ | 5.6 |
| Стеноз каротидных артерий >40% | 6.0 |
| Стеноз сосудов нижних конечностей | 6.6 |
| СКФ < 60 мл/мин/м² | 8.8 |
| Альбуминурия (микро/макро) | 13,2 |
| Полинейропатия | 21,2 |
| Автономная кардиоваскулярная нейропатия | 18,6 |
| Любая диабетическая ретинопатия | 4.9 |
| Пролиферативная диабетическая ретинопатия | 0,7 |

Россия: ХБП выявлялась у 18,4% с СД2 в 2020 году



Особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

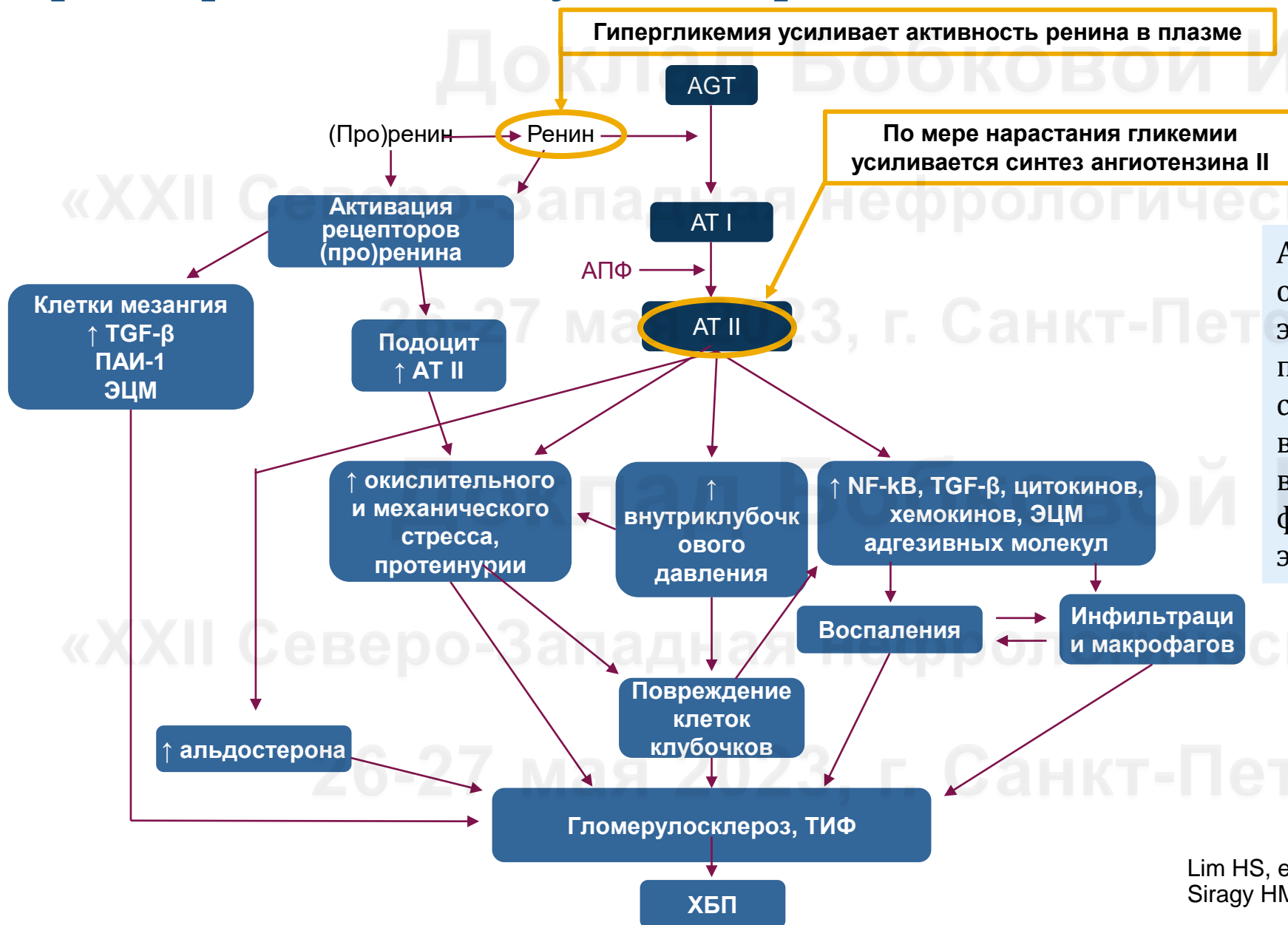
- Неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- Поражение разных отделов нефрона/уточнение механизмов развития

Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

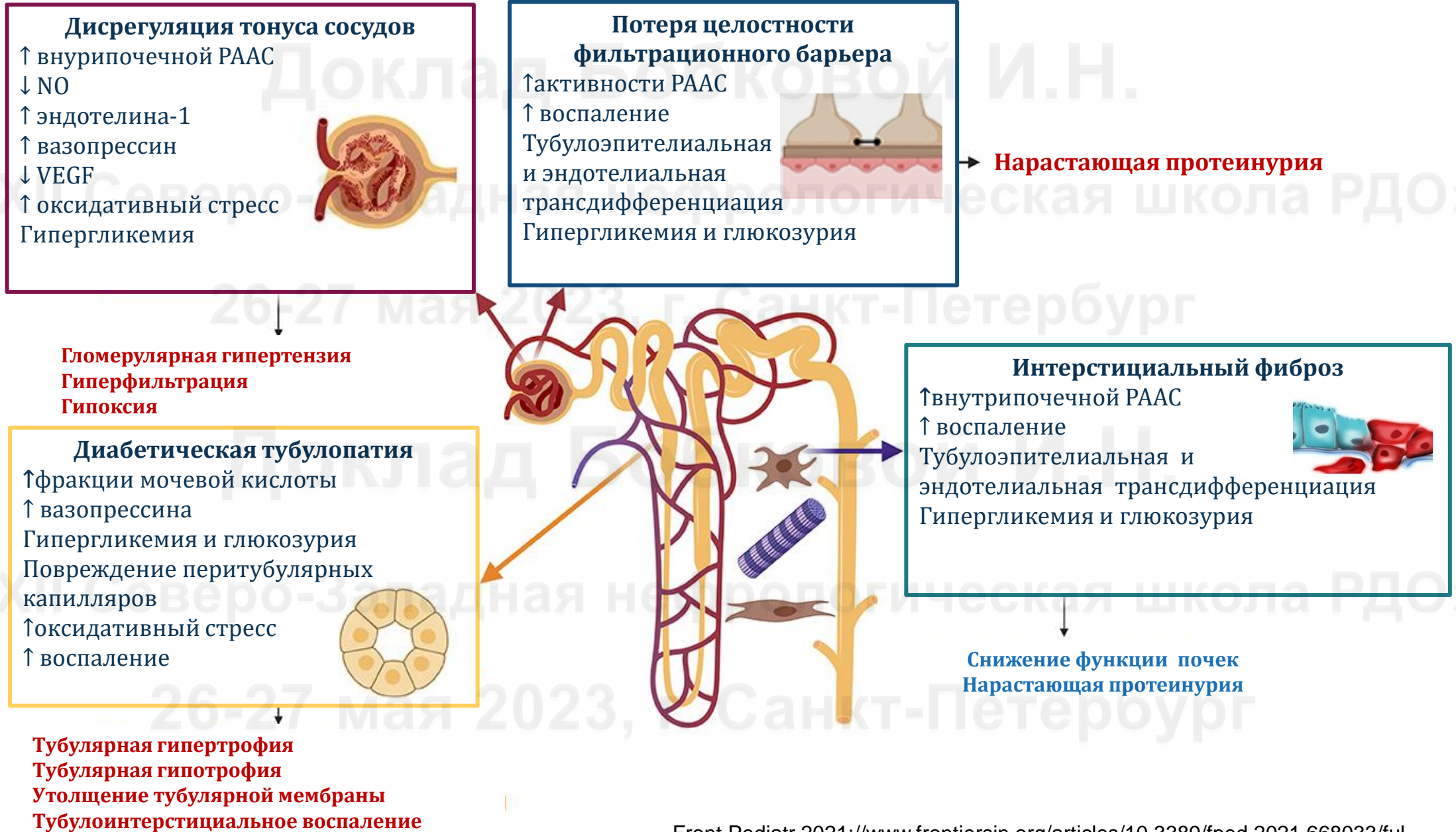
Гипергликемия вызывает активацию РААС – важнейшего фактора, способствующего развитию диабетической нефропатии



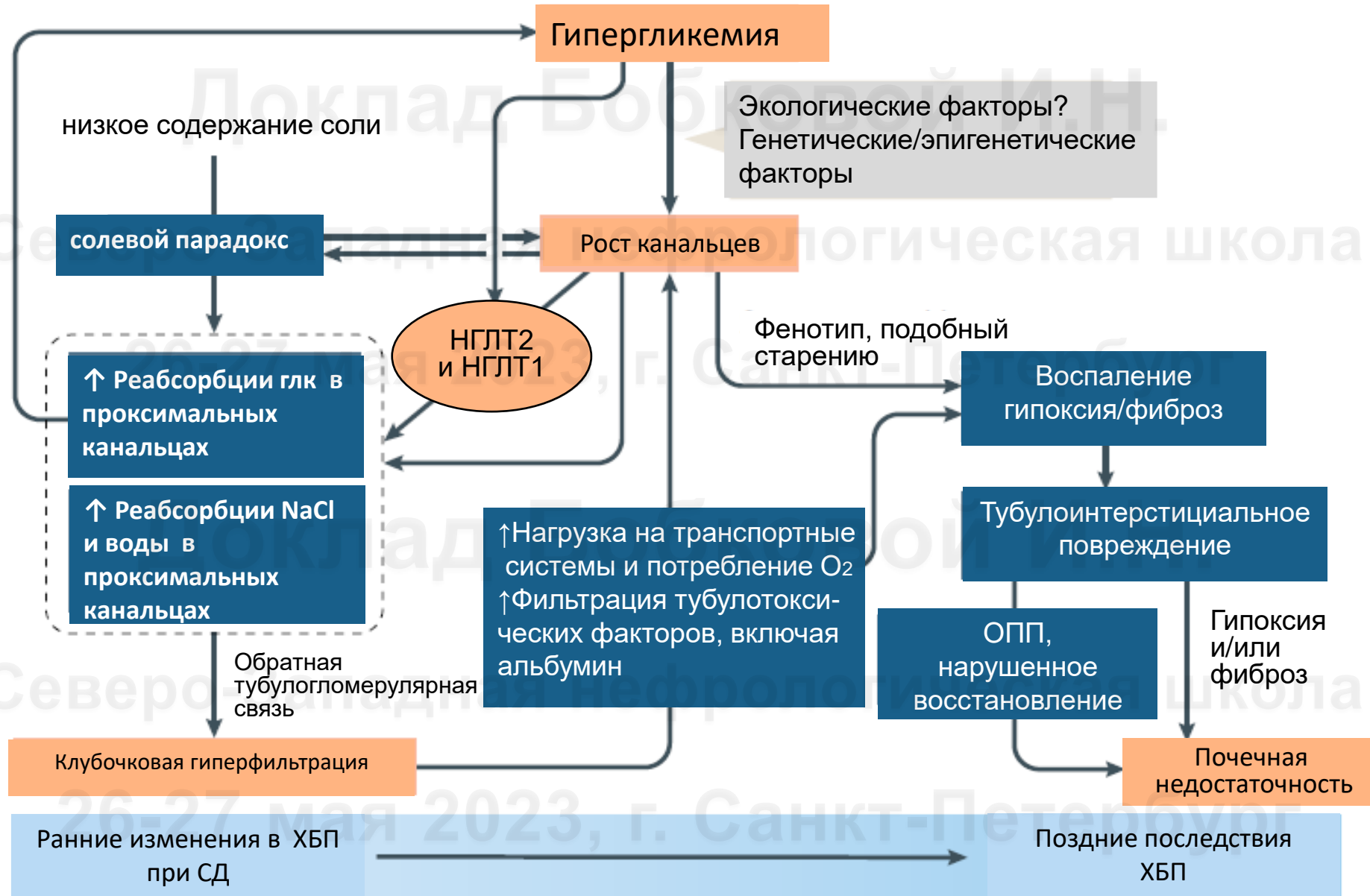
Ангиотензин II и альдостерон обладают рядом негемодинамических эффектов, также имеющих значение в патогенезе ХБП, включая активацию сигнальных путей, связанных с воспалением, фиброзом, накоплением внеклеточного матрикса, активными формами кислорода и дисфункцией эндотелия

Lim HS, et al. *Arch Intern Med* 2004;164:1737–48;
Siragy HM, Carey RM. *Am J Nephrol* 2010;31:541–550

Повреждение разных структур почки при сахарном диабете



Роль канальцев в развитии ХБП при сахарном диабете

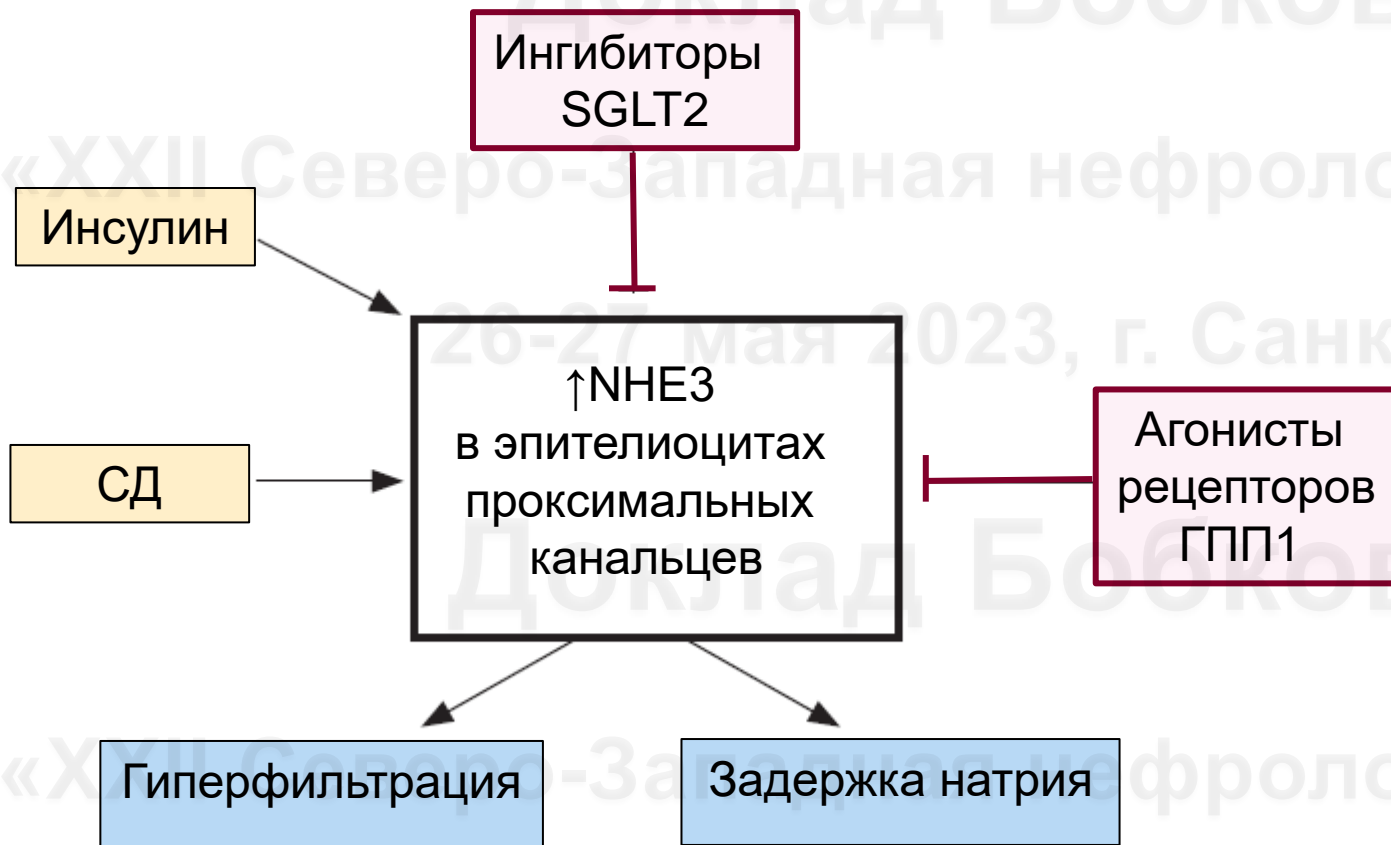


Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ-2

Доклад Бобковой И.Н.



Активация натрий-водородного транспортера NHE3 при СД. Потенциальные пути воздействия

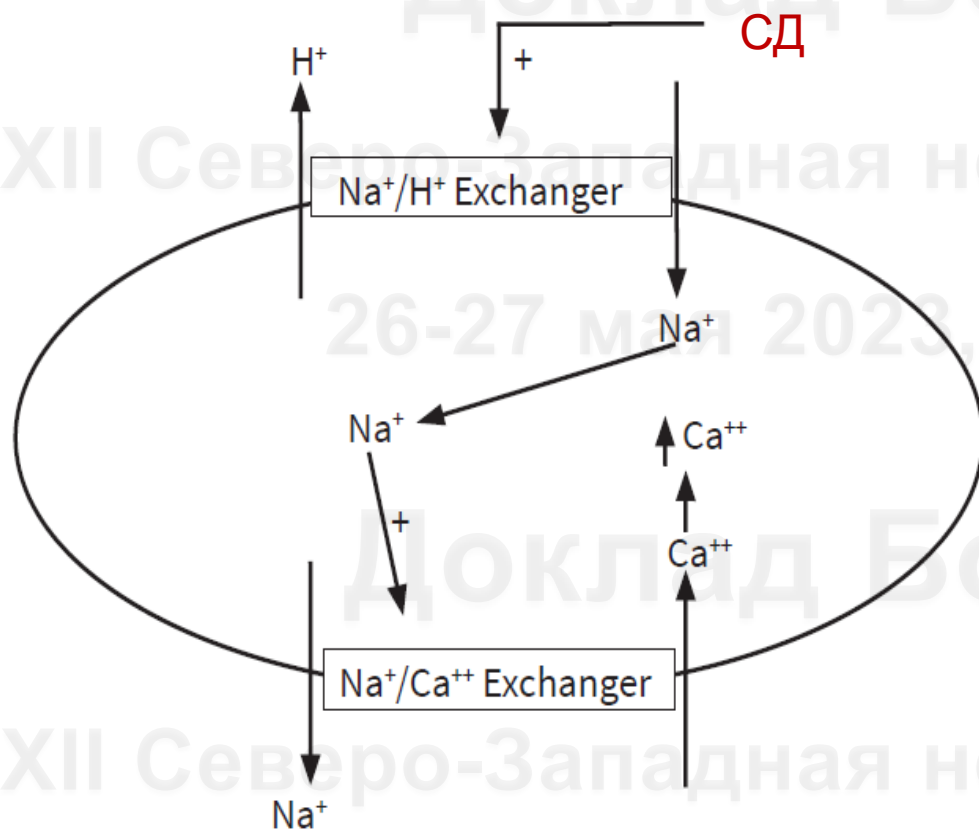


Повышенная активность изомера NHE3 в проксимальных извитых канальцах увеличивает реабсорбцию натрия из просвета этих канальцев в обмен на водород. Снижение доставки натрия в дистальные сегменты нефрона приводит к гиперфилтрации клубочков. СД и введение инсулина повышают активность NHE3, в то время как ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП1 подавляют ее.

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Активация NHE1 играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом

Последствия активации NHE1

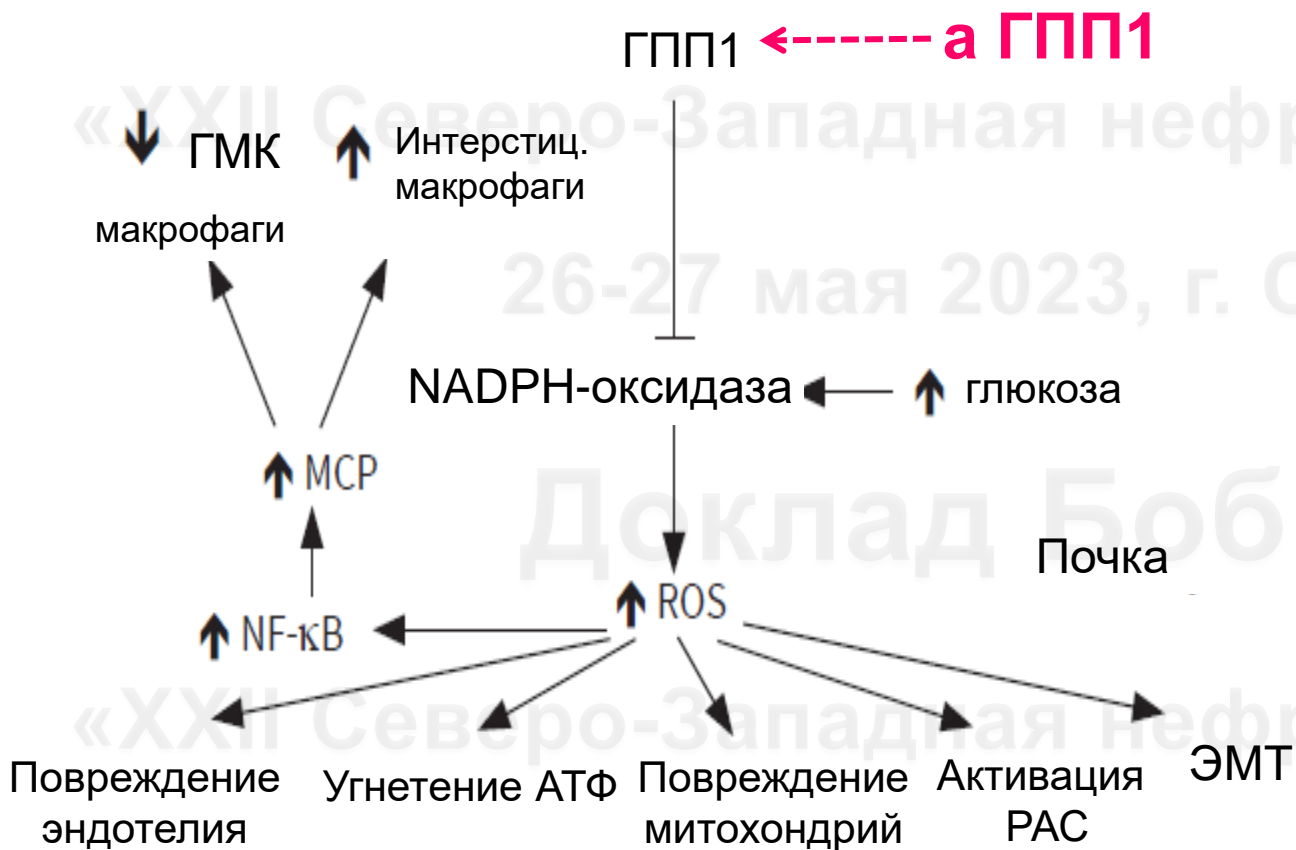


При СД повышается активность Na^+/H^+ обменника на поверхности эндотелиальных клеток, клеток гладкой мускулатуры сосудов, кардиомиоцитов и канальцевых эпителиальных клеток. Вследствие этого увеличивается содержание кальция в клетке и в митохондриях

- Эффекты повышенного содержания внутриклеточного кальция
- Эндотелий
 - ↓ NO
 - ↑ Эндотелин
 - ↑ Инсулинорезистентность
 - ↑ Микро и макрососудистые осложнения
- Кардиомиоциты
 - ↑ Гипертрофия
 - ↑ Дегенерация
 - ↑ Фиброз
- Гладкомышечные клетки
 - ↑ Тонус
 - ↑ Периферическое сопротивление
 - ↑ Атеросклероз
 - ↑ Кальцификация сосудов
- Тромбоциты
 - ↑ Адгезивность
 - ↑ Агрегация

Эффекты глюкагонподобного пептида (ГПП1) в почках, нефропротективное действие агонистов рецепторов ГПП1 при СД

Доклад Бобковой И.Н.



Гипергликемия стимулирует фермент NADPH-оксидазу в различных органах, включая почки. Последующее увеличение выработки свободных кислородных радикалов приводит к усилению каскада дегенеративных и воспалительных процессов, лежащих в основе развития ХБП при СД. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1) ингибирует NADPH-оксидазу и подавляет таким образом развитие или прогрессирование ХБП. Ингибиторы ДПП4, препятствуя разрушению ГПП1, также тормозят развитие ХБП

ГПП1- глюкагоноподобный пептид; аГПП1-ДПП4 – агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида; NADPH - никотинамидаденинфосфат; ROS - активные формы кислорода; NF-κB - ядерный фактор транскрипции каппа В; MCP1 - моноцитарный хемоаттрактантный пептид 1; ГМК -гладкомышечные клетки сосудов; АТФ - аденозинтрифосфат; PAC - ренин-ангиотензиновая система; ЭМТ - эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация

Нефропротективные эффекты ингибиторов ДПП4 при сахарном диабете

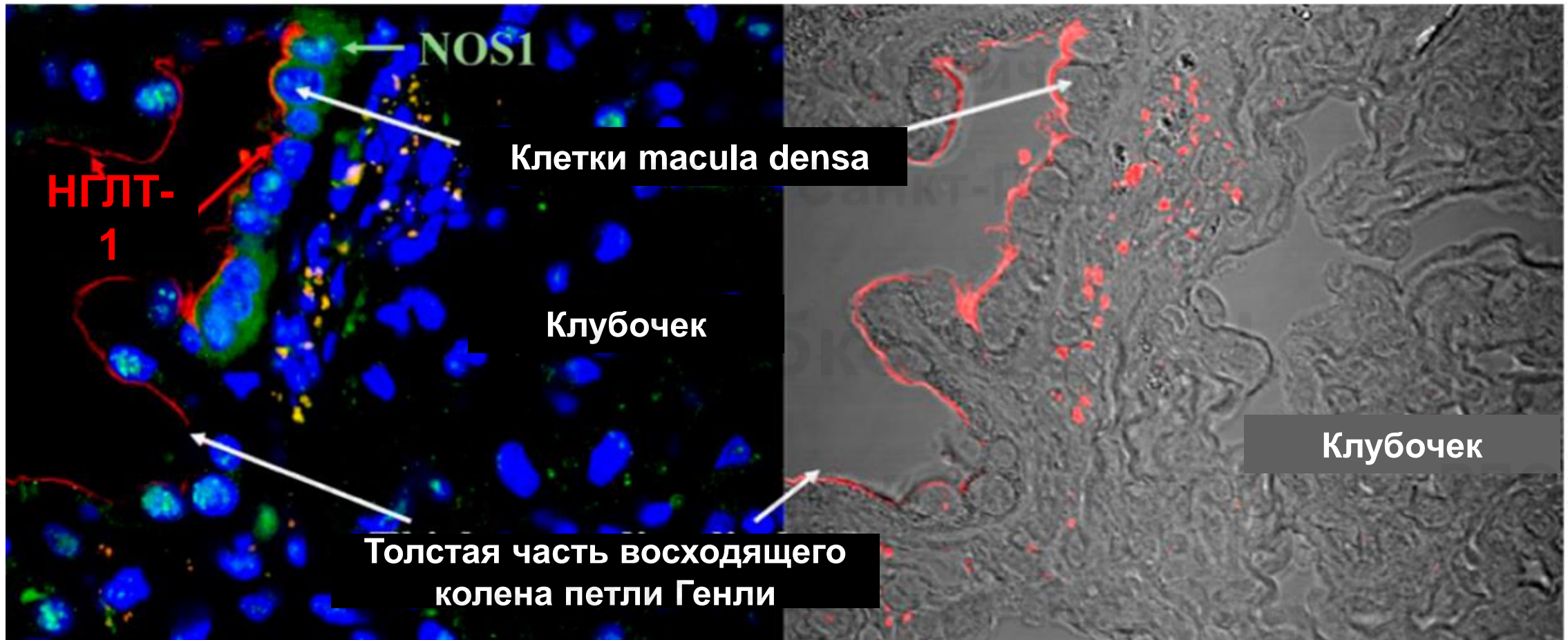
Доклад Бобковой И.Н.



В нормальных условиях микроРНК-29 подавляет ген ДПП4. При диабете это подавление утрачивается. Как следствие, активность ДПП4 возрастает. Активированная эндотелиальная ДПП4 индуцирует фосфорилирование интегрина $\beta 1$ на поверхности эндотелия. и вместе с ним образуют комплекс, который усиливает регуляцию рецептора TGF β и активирует рецептор VEGFR1. Повышенная регуляция рецептора TGF β и VEGFR1 стимулирует эндотелиально-мезенхимальную трансдифференциацию, образование фибробластов, усиление фиброгенеза.

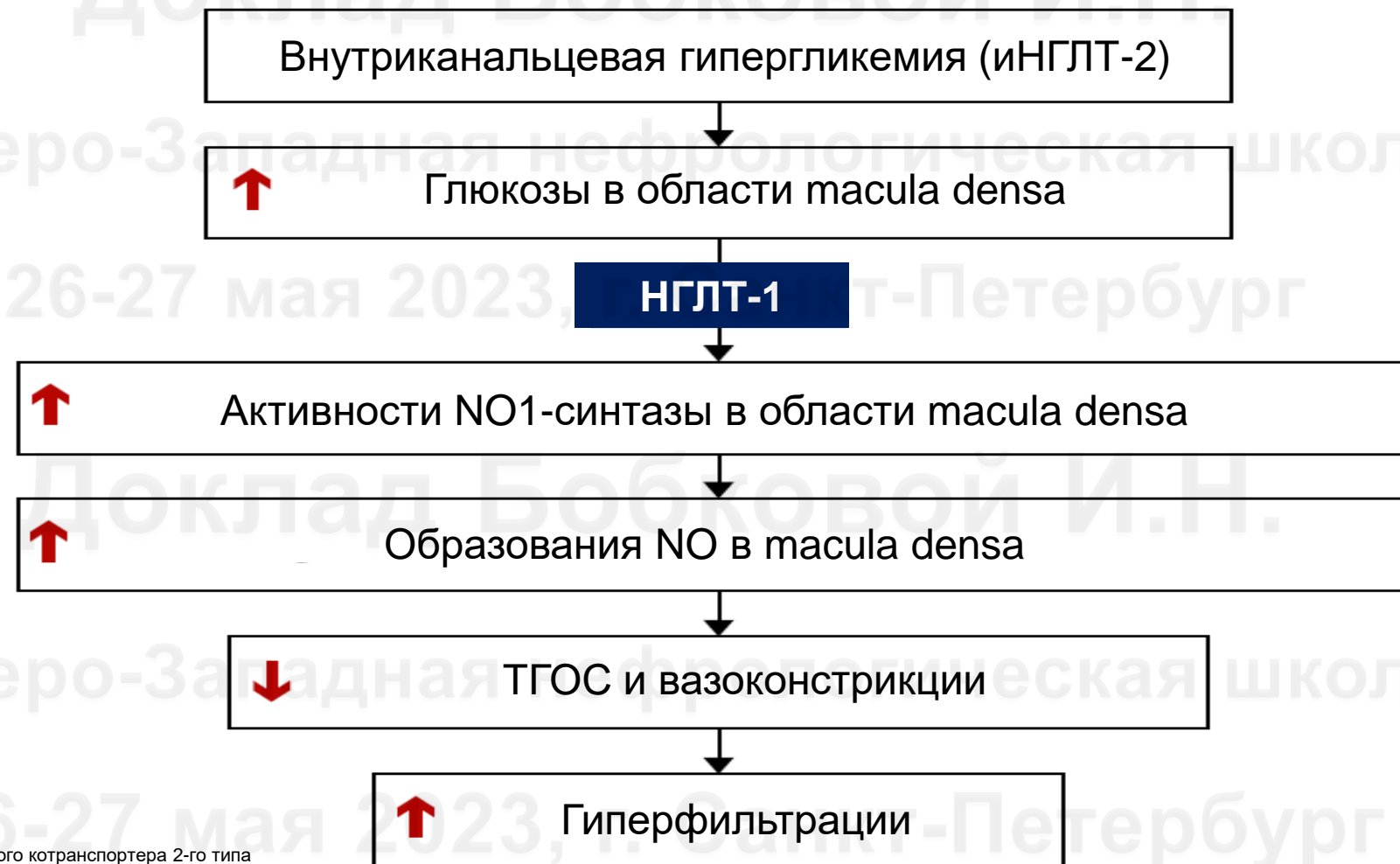
Возможная роль НГЛТ-1 в развитии гиперфильтрации в клубочках. НГЛТ-1 и NO-синтаза были обнаружены в клетках почечных канальцев в области macula densa

Доклад Бобковой И.Н.



Macula densa (Плотное пятно)
НГЛТ-1 - натрий-глюкозный котранспортер
NOS1 – NO-синтаза 1 типа

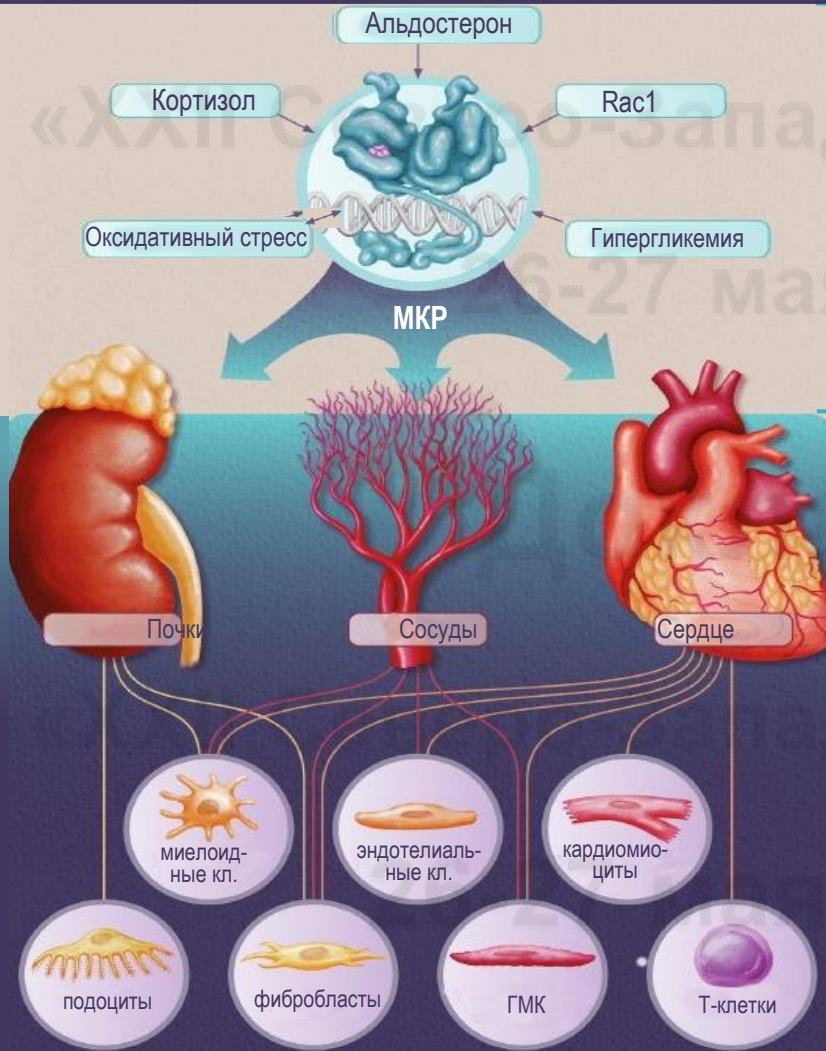
Ось «НГЛТ1-NO-синтаза-тубулогломерулярная обратная связь» в macula densa может опосредовать клубочковую гиперфильтрацию



иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
MD – Macula densa (Плотное пятно)
НГЛТ-1 – натрий-глюкозный котранспортер
ТГОС – тубулогломерулярная обратная связь
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Каскад реакций воспаления, фиброза, повреждения клеток и органов-мишеней вследствие гиперактивации минералокортикоидных рецепторов (МКР) при СД

МКР в гиперактивированном состоянии запускают каскад патологических реакций, способствуя повреждению и нарушению функции органов-мишеней¹⁻³



Механизмы гиперактивации МКР

Патологические эффекты гиперактивации МКР в почках

Увеличение образования провоспалительных макрофагов



Миелоидные клетки

Эндотелиальная дисфункция, окислительное повреждение за счет увеличения экспрессии NADPH и активации Rac-1, снижения фосфорилирования eNOS



Эндотелиальные клетки

Повреждение/гибель подоцитов, снижение экспрессии нефрина, подоцина, подопланина, альбуминурия



Подоциты

Стимуляция синтеза фибронектина, прогрессирование фиброзных изменений



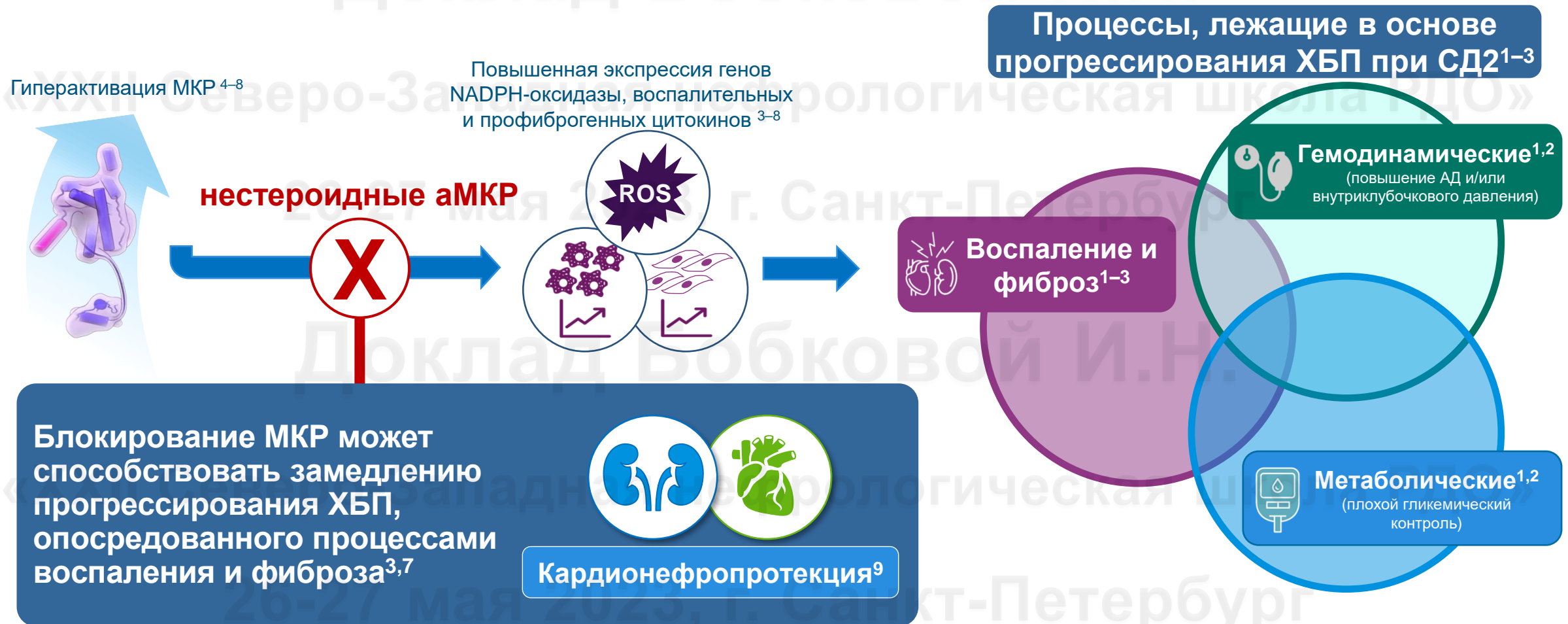
Фибробласты

Rac1 - внутриклеточный белок из суперсемейства ГТФаз, относится к «малым» G-белкам.

1. Epstein M. Am J Kidney Dis. 2022 Aug 31;S0272-6386(22)00744-2.

2. Nakamura T. et al. Kidney Int Suppl. 2022;12(1):12-18. 3. Bauersachs J., Lothar A. Kidney Int Suppl. 2022;12(1):19-26.

Гиперактивация МКР может стимулировать воспаление и фиброз, являясь потенциальной терапевтической мишенью при диабетической ХБП



1. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. J Physiol 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. Hypertension 2015;65:257–263; 4. Buonafina M, et al. Am J Hypertension 2018;31:1165–1174; 5. Brown NJ. Nat Rev Nephrol 2013;9:459–469; 6. Biwer LA, et al. Am J Hypertension 2019;32:123–134; 7. Barrera-Chimal J, et al. Kidney Int 2019;96:302–319; 8. Kolkhof P, et al. Handb Exp Pharmacol 2017;243:271–305; 9. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>.

Особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- Неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- Поражение разных отделов нефрона
- **Выявляются разные фенотипы заболевания**

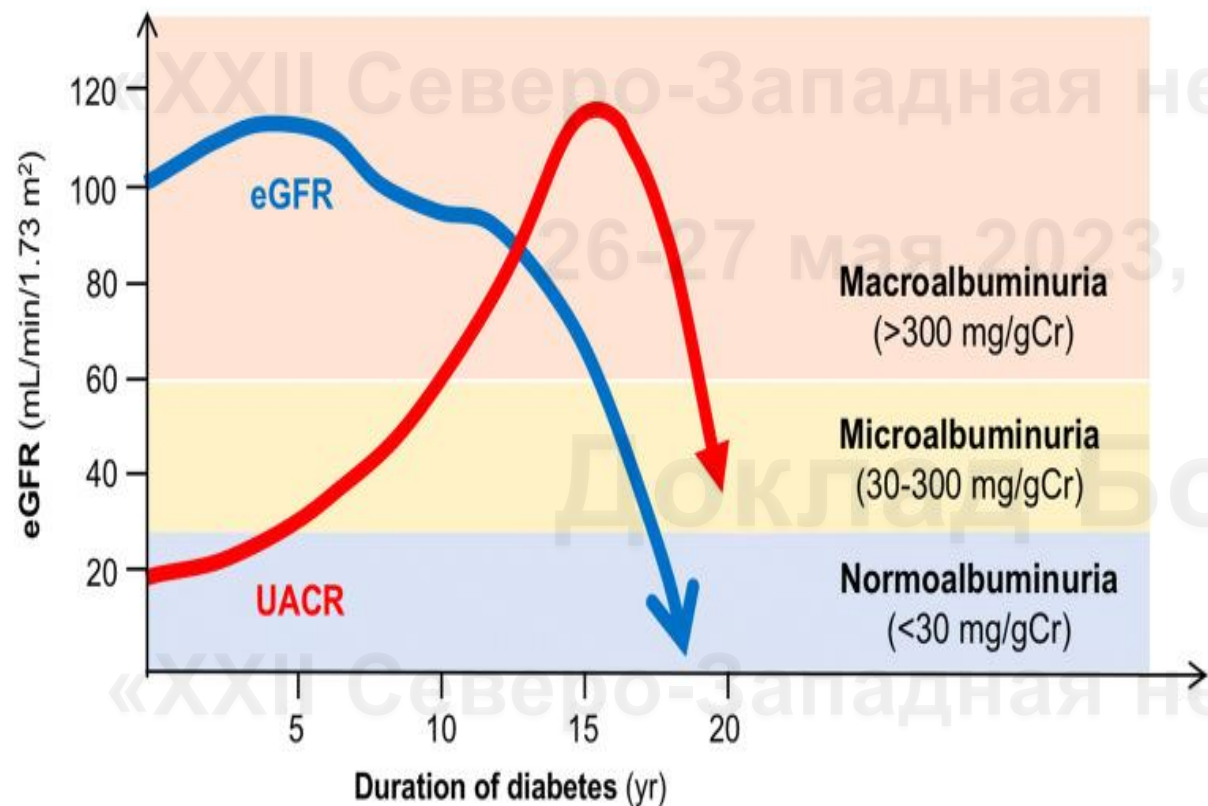
Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

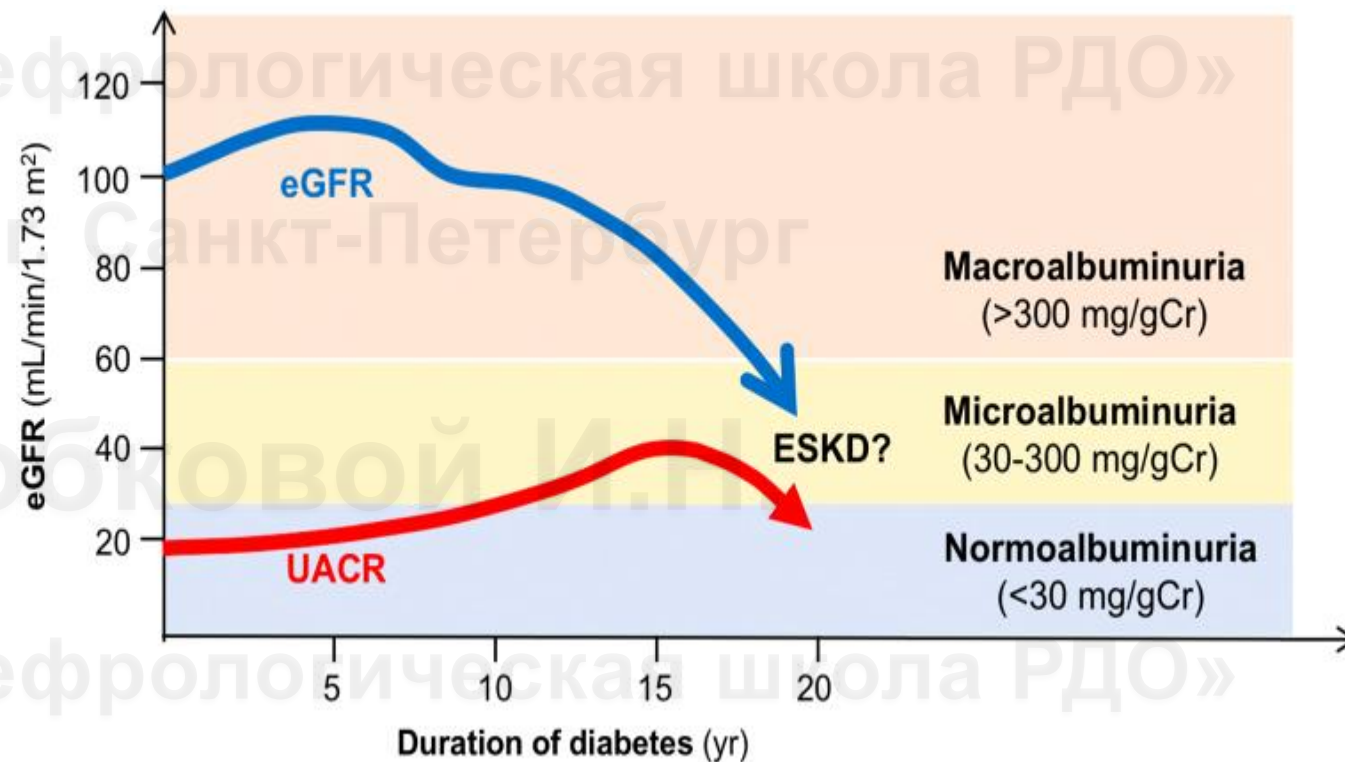
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Более частое развитие непротеинурического фенотипа ХБП при СД

Доклад Бобковой И.Н.

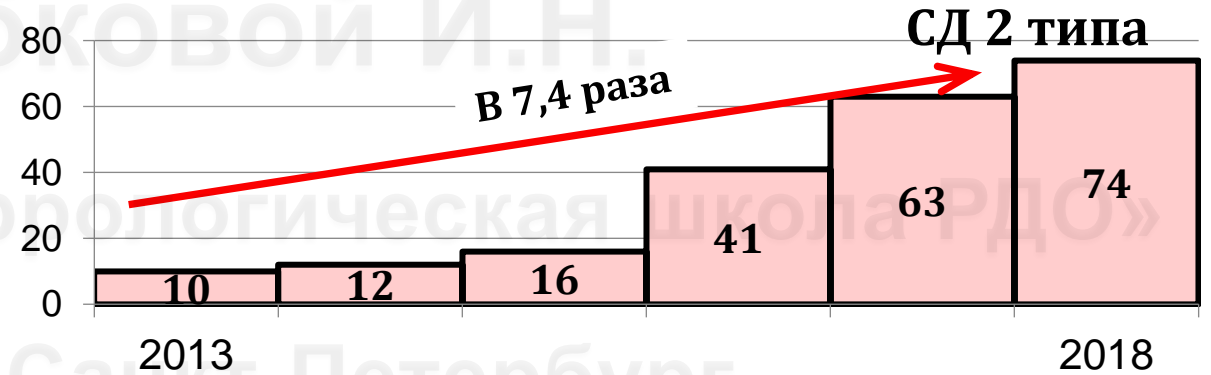
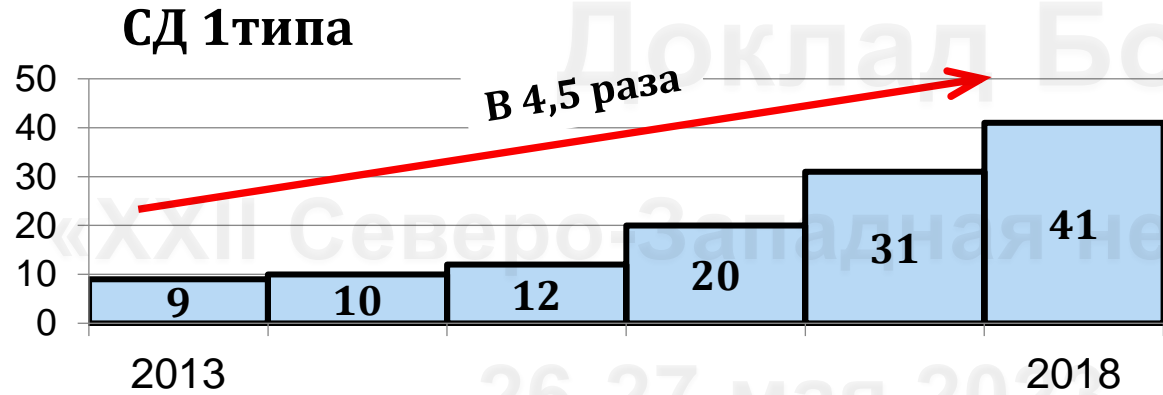


Более типично для СД 1 типа
Более агрессивное течение ХБП

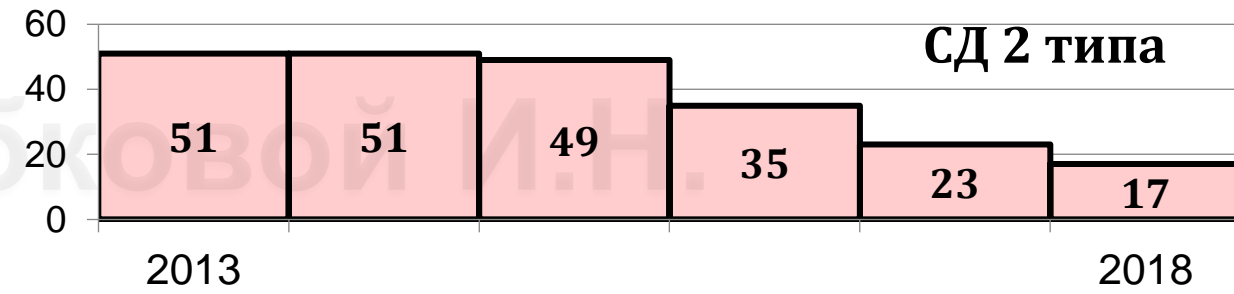
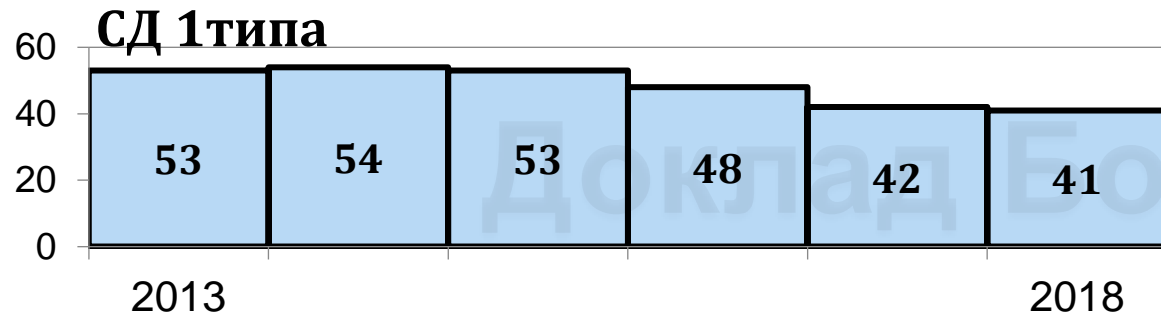


Более типично для СД 2 типа
Другой вариант течения ХБП

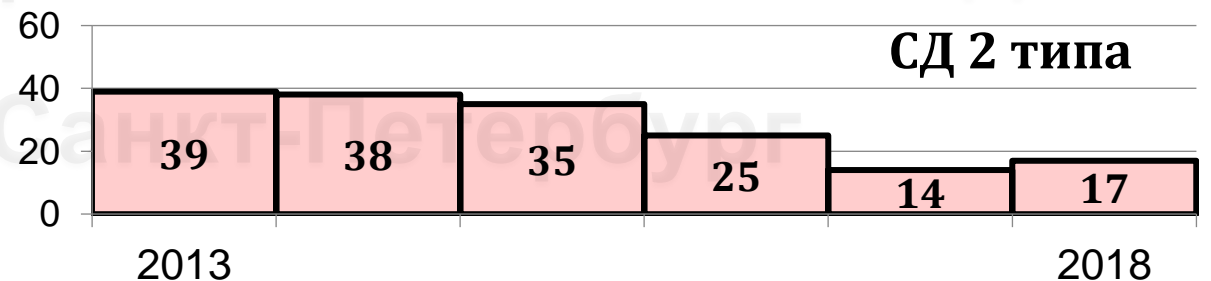
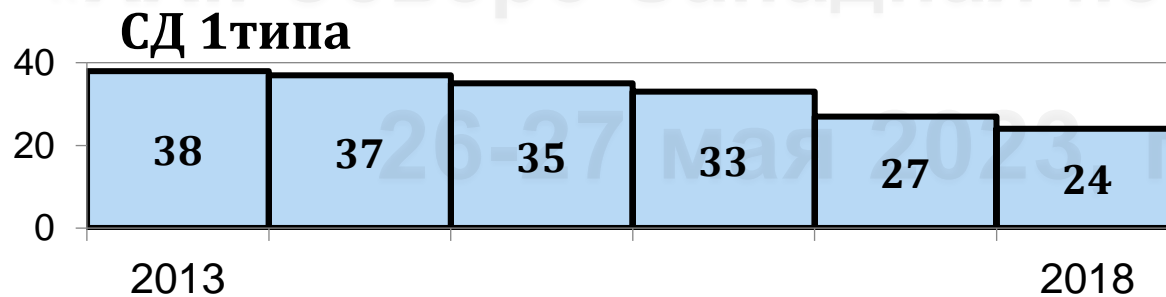
Частота альбуминурии (А1-А3) при СКФ<60 мл/мин у пациентов с СД1-2 типов в динамике (2013-2018 гг)



Стадия А1 (нормоальбуминурия)



Стадия А2 (микроальбуминурия)



Стадия А3 (макроальбуминурия)

Возможные причины снижения распространенности повышенной альбуминурии у больных СД

Доклад Бобковой И.Н.

- прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы
- повышение эффективности сахароснижающей терапии прием препаратов с антиальбуминурическим действием – иДПП-4, иSGLT-2, аГПП1
- повышение эффективности гипотензивной и липидснижающей терапии отказ от курения

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Marshall SM. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):267-272.

Pavkov Meet al. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1845-1850

Механизмы, лежащие в основе развития разных вариантов течения ХБП при диабете

Высказывается мнение, что

- альбуминурический/протеинурический фенотип ХБП при СД – проявление диабетической микроангиопатии

тогда как

- нормоальбуминурический фенотип ХБП при СД
 - следствие поражения сосудов (атеросклеротическая васкулопатия или холестериновые микроэмболии)
 - перенесенных (в том числе и не распознанных) эпизодов ОПП с развитием тубулоинтерстициального фиброза

Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis.*2014;21(3):267-272.

Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-91

Гистологические изменения, характерные для разных вариантов течения ХБП при диабете

| ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ | НАУ и СКФ <60 мл/мин | МАУ/ПУ и СКФ <60 мл/мин |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|
| Утолщение ГБМ | могут отсутствовать или менее выражены | типично |
| Аккумуляция мезангиального матрикса | могут отсутствовать или менее выражены | типично |
| Выраженность подоцитопатии | могут отсутствовать или менее выражены | типично |
| Гломерулосклероз | преобладают | характерна разная выраженность |
| Сосудистые изменения | преобладают | характерна разная выраженность |
| ТИФ | преобладает | характерна разная выраженность |

Fioretto P. *Diabetologia*.2008;51(8):1347-1355.
Dalla Vestra M. et al. *Diabetes*. 2003;52(4):1031-1035.
Weil EJ. et al. *Kidney Int*. 2012;82(9):1010-1017.
Ekinci EI. et al. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626.

Особенности ХБП при сахарном диабете

Доклад Бобковой И.Н.

- неудовлетворительная /несвоевременная диагностика
- выявляются разные фенотипы заболевания
- поражение разных отделов нефрона
- **недостаточность традиционной нефропротекции**

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

После применения ингибиторов РААС, одобренных для лечения ХБП, сохраняется значительный остаточный риск, что требует поиска новых методов лечения пациентов с ХБП

СД и ХБП

ХБП

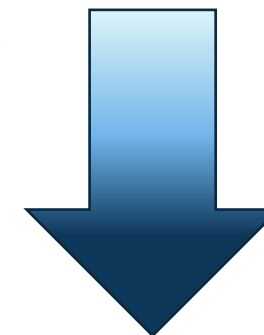
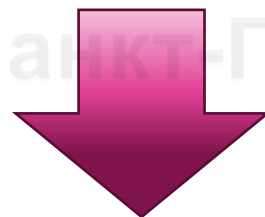
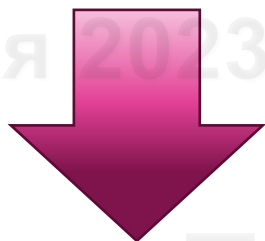
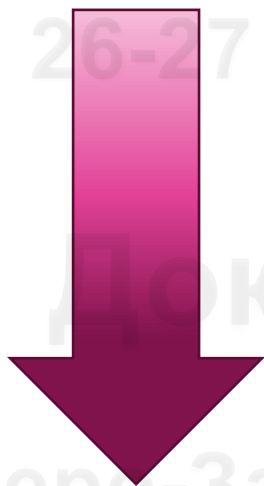
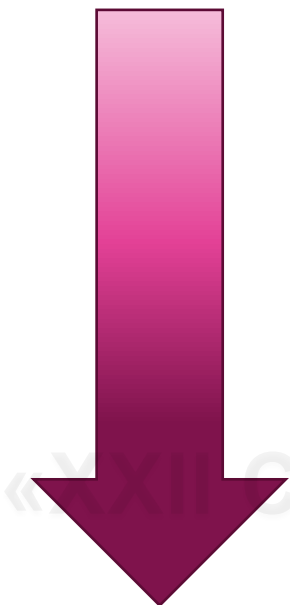
RENAAL¹

IDNT²

MICRO-HOPE³

Clinical trial 1993⁴

REIN⁵



Остаточный риск:
43.5%

Остаточный риск:
32.6%

Остаточный риск:
15.3%

Остаточный риск:
12.1%

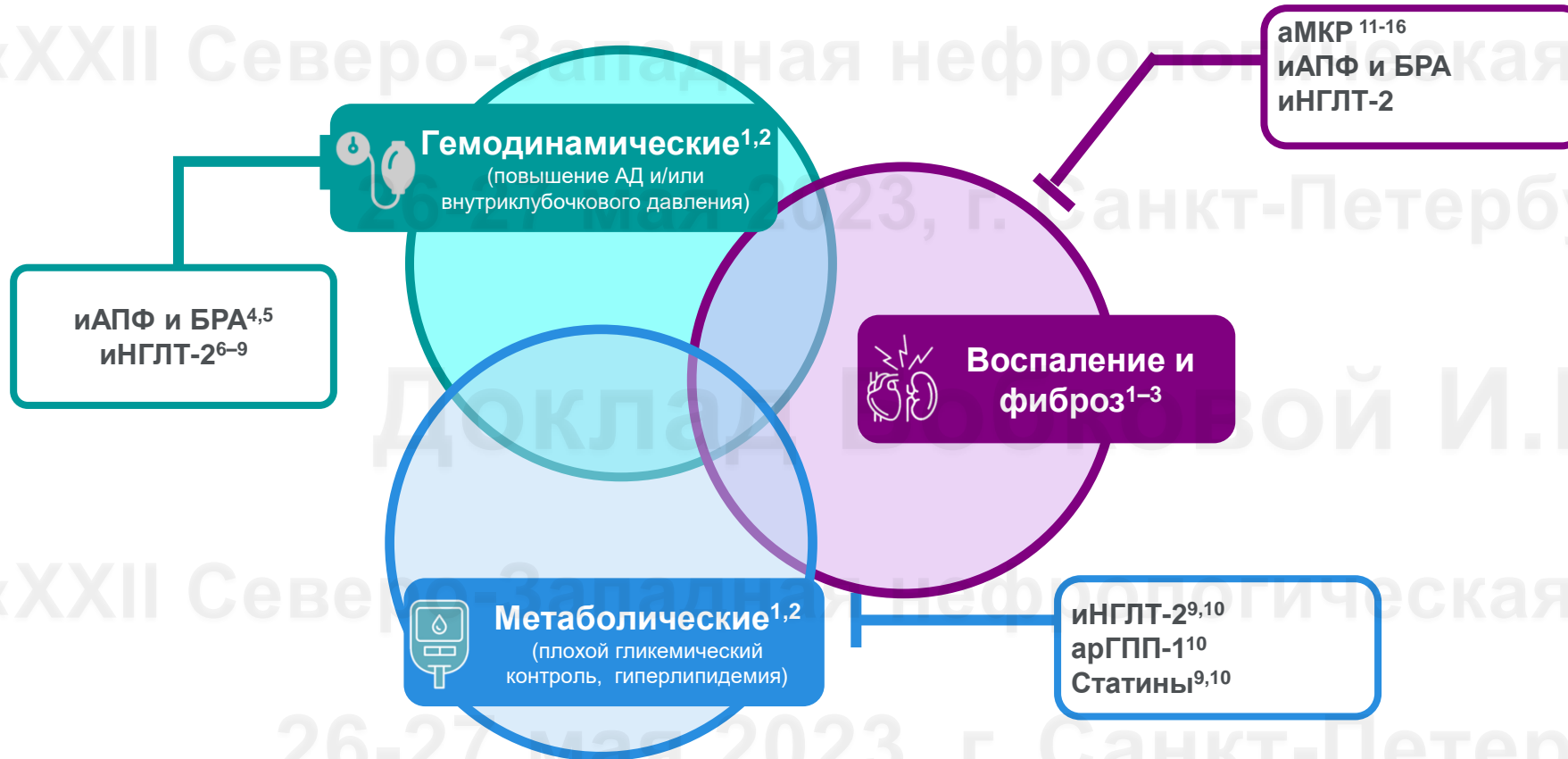
Остаточный риск:
21.3%

Percentage values indicate residual risk ХБП, хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; РААС, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001;345:851–860; 3. HOPE Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259; 4. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462; 5. The GISEN Group. *Lancet* 1997;349:1857–1863

Современные направления торможения прогрессирования ХБП при СД2

Нарушения, лежащие в основе прогрессирования ХБП при СД2^{1-3,а}



а – на слайде показан основной механизм действия для каждой группы препаратов; б – по данным доклинических исследований; 1. Alicic RZ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. J Physiol 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. Hypertension 2015;65:257–263; 4. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:S135–151; 5. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:s111–1340; 6. Kidokoro K, et al. Circulation 2019;140:303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. J Am Coll Cardiol 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. Circulation 2016;134:752–772; 9. Zelniker TA & Braunwald E. J Am Coll Cardiol 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43:S98–S110; 11. Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharm 2014;64–69; 12. Grune J, et al. Hypertension 2018;71:599–608; 13. Lattenist L, et al. Hypertension 2017;69:870–878; 14. Barrera-Chimal J, et al. Kidney Int 2018;93:1344–1355; 15. Bakris GL, et al. JAMA 2015;314:884–894. 16. Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020;383(23):2219–2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

Новые направления лечения ХБП при СД



Заключение

- Диабет остается основной причиной ХБП и тХПН во всем мире.
- При сахарном диабете поражаются множественные структуры почек - не только клубочки, но и канальцы, тубулоинтерстиций, сосуды.
- Выявляются разные фенотипы течения ХБП при СД. Все чаще наблюдается нормаальбуминурический вариант ХБП, характеризующийся преимущественным поражением сосудов и/или тубулоинтерстиция
- Несмотря на улучшение лечения с применением РААС и ингибиторов ГНЛТ2, у значительной части пациентов все еще прогрессирует ТПН. В этой связи по прежнему актуален вопрос создания новых терапевтических мишеней. Многофакторное происхождение ХБП и множество вовлеченных молекулярных механизмов, вероятно, объясняет отсутствие одинакового ответа на один и тот же препарат
- Углубилось наше понимание патогенеза ХБП при СД, и теперь требуются усилия для преобразования этих знаний в новые терапевтические средства, чтобы остановить прогрессирование заболевания почек и способствовать его регрессии.

Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная неврологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Бобковой И.Н.

«XXII Северо-Западная неврологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Спасибо за внимание!

