

АО “Медицинский Университет Астана”  
Кафедра внутренних болезней по интернатуре

# Диабетическая нефропатия

Подготовила: Касымбекова С.Б

Группа: 779\_ВБ.

Проверила: Абишева Ж.А.

Астана, 2017.

## **Диабетическая нефропатия –**

это специфическое поражение сосудов почек при сахарном диабете, которое сопровождается формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).



# Метаболическая теория.

Длительно существующая гипергликемия (высокий уровень глюкозы крови) приводит к различного рода биохимическим нарушениям (повышенное образование гликированных белков, прямое токсичное действие высокого уровня глюкозы, биохимические нарушения в капиллярах, полиоловый путь обмена глюкозы, гиперлипидемия), которые оказывают повреждающее воздействие на почечную ткань.

# Гемодинамическая теория

Диабетическая нефропатия развивается вследствие нарушения внутрипочечного кровотока (внутриклубочковая гипертензия). При этом, первоначально развивается гиперфльтрация (ускоренное образование первичной МОЧИ в почечных клубочках, с выходом белков), но затем происходит разрастание соединительной ткани со снижением фильтрационной способности.



Метаболический

- Гипергликемия
- Гиперлипидемия

Гемодинамический

- Системная гипертензия
- Клубочковая гипертензия



# Механизмы нефротоксического действия гипергликемии

Неферментное гликолизирование белков почечных мембран, изменяющее их структуру и функцию

Прямое токсическое воздействие глюкозы на ткань почек, приводящее к активации фермента протеинкиназы C, которая повышает проницаемость почечных сосудов

Активацию окислительных реакций, приводящих к образованию большого количества свободных радикалов, которые обладают цитотоксическим действием

**Инсулинорезистентность**

**Гиперинсулинемия**

↑ симпатическая  
активность

↑ реабсорбция  
Na и воды


накопление  
Na и Ca в  
стенках сосудов

утолщение  
сосудистой  
стенки

↑ Сердечный выброс

↑ ОПСС

**Артериальная  
гипертензия**

A hand is holding a blue glucometer against a pink background. The glucometer has a white circular logo with a stylized '7' on it. The text is overlaid on the right side of the image.

Внутриклубочковая гипертензия (высокое гидростатическое давление в капиллярах почечных клубочков) выступает в качестве основного гемодинамического фактора. В основе этого феномена при СД лежит дисбаланс тонуса приносящей и выносящей артериолы почечного клубочка: с одной стороны, возникает «зияние» приносящей клубочковой артериолы вследствие токсического действия гипергликемии и активации вазодилатирующих гормонов, а с другой констрикция выносящей почечной артериолы за счет действия местного ангиотензина II.



# Механизмы повреждающего действия внутриклубочковой гипертензии



## Повышение системного АД



## Избыточная продукция ангиотензина II

стимулирует пролиферацию эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток

Сужение просвета прегломерулярных артерий и артериол

Снижение почечного кровотока,

Способствует развитию оксидативного стресса и воспаления

Повышение внутриклубочкового давления

уменьшение отрицательного заряда

увеличение размера пор базальной мембраны почечных капилляров

Адгезия клеточных элементов крови, агрегация тромбоцитов и тромбообразование

Развивается гиперфилтрация. Возникает и усиливается протеинурия

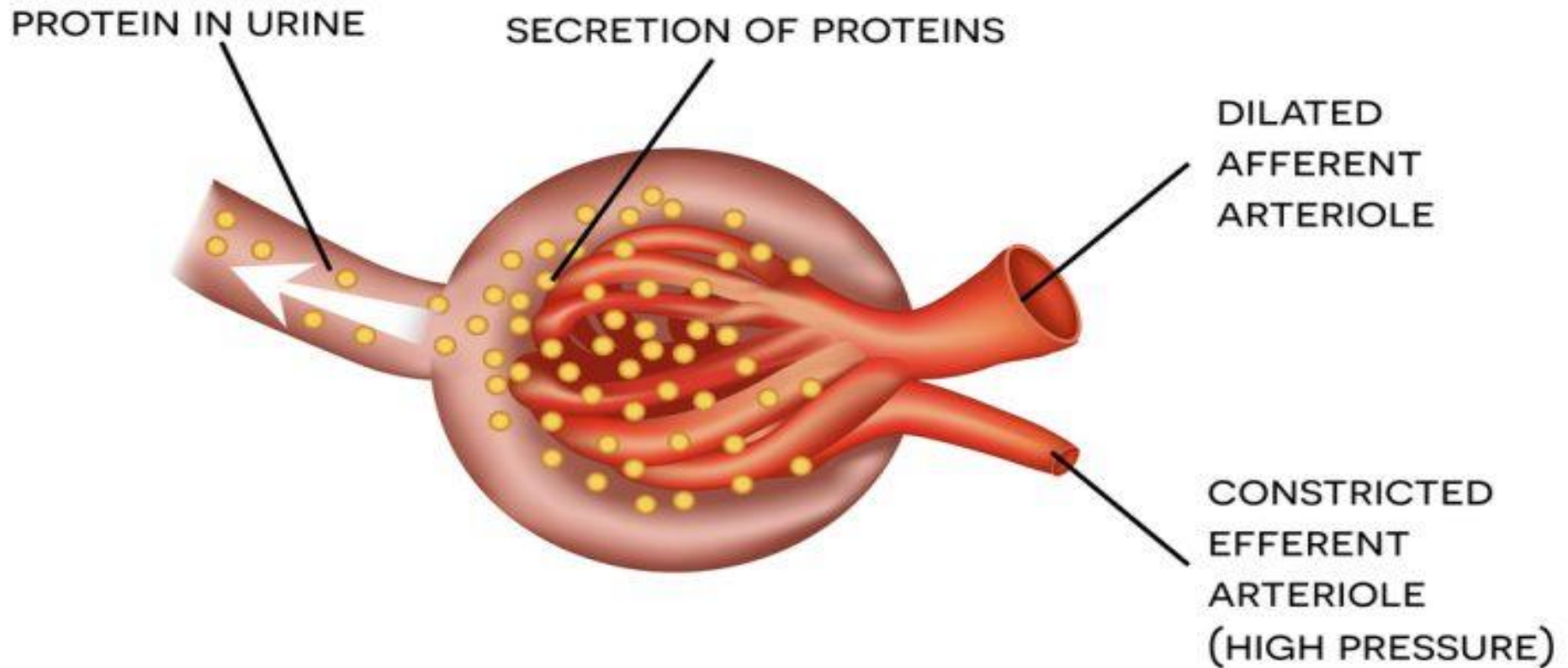
Повреждение клубочков

Повреждение клубочков

Нефросклероз. Прогрессирование ХПН

# DIABETIC NEPHROPATHY

## KIDNEY DISEASE





# Генетическая теория

Данная теория основывается на первичном наличии генетически обусловленных предрасполагающих факторов, которые активно проявляются под действием обменных и гемодинамических нарушений, свойственных сахарному диабету.




# Роль почечной РААС в развитии диабетической нефропатии





# Влияние сахарного диабета на почки






Морфологическая (Классификация общества почечных патологов):

**Класс I:** Изолированное утолщение гломерулярной базальной мембраны;

**Класс II:** Незначительное (класс IIa) или выраженное (класс IIb) расширение мезангия;

**Класс III:** Нодулярный интеркапиллярный гломерулосклероз (Как минимум 1 узел Киммельстиля-Вильсона);

**Класс IV:** Выраженный диабетический склероз.

- 
- Выделяют пять стадий диабетической нефропатии:
  - **1 стадия.** В почечных клубочках начинается гиперфльтрация, при этом все показатели мочи еще остаются в норме.
  - **2 стадия.** В моче в минимальных количества периодически появляется белок (микроальбуминурия). Появляются первые структурные изменения в почках.
  - **3 стадия.** Характеризуется постоянной микроальбуминурией.
  - **4 стадия.** Количество белка в моче нарастает, снижается скорость фильтрации мочи, повреждаются почечные клубочки.
  - **5 стадия.** В этой стадии наблюдается хроническая почечная недостаточность, когда резко уменьшается скорость клубочковой фильтрации. При этой стадии может потребоваться процедура диализа или трансплантация почки.



**Таблица 1. Классификация ДН (С.Е. Mogensen и соавт., 1983)**

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение скорости КФ (более 140 мл/мин)</li> <li>• Увеличение почечного кровотока</li> <li>• Гипертрофия почек</li> <li>• Нормоальбуминурия (до 30 мг/сут)</li> </ul>	Развивается в дебюте СД
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Утолщение базальных мембран капилляров клубочков</li> <li>• Расширение мезангиума</li> <li>• Сохраняется высокая скорость КФ</li> <li>• Нормоальбуминурия</li> </ul>	Развивается через 2-5 лет
3. Начинающаяся нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут)</li> <li>• Скорость КФ высокая или нормальная</li> <li>• Нестойкое повышение АД</li> </ul>	Развивается через 5-15 лет
4. Выраженная нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протеинурия (более 500 мг/сут)</li> <li>• Скорость КФ нормальная или умеренно снижена</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> </ul>	Развивается через 10-25 лет
5. Уремия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение скорости КФ менее 10 мл/мин</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Симптомы интоксикации</li> </ul>	Развивается более чем через 20 лет от начала диабета или через 5-7 лет от появления протеинурии

# ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

## ГИПЕРФИЛЬТРАЦИЯ

(увеличение кровотока в клубочках почек,  
увеличение размера почек)



## МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ

(повышение уровня альбумина в моче)



## ПРОТЕИНУРИЯ (МАКРОАЛЬБУМИУРИЯ)

(значительное количество выводимого с мочой белка,  
частое повышение АД)



## ВЫРАЖЕННАЯ НЕФРОПАТИЯ, СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

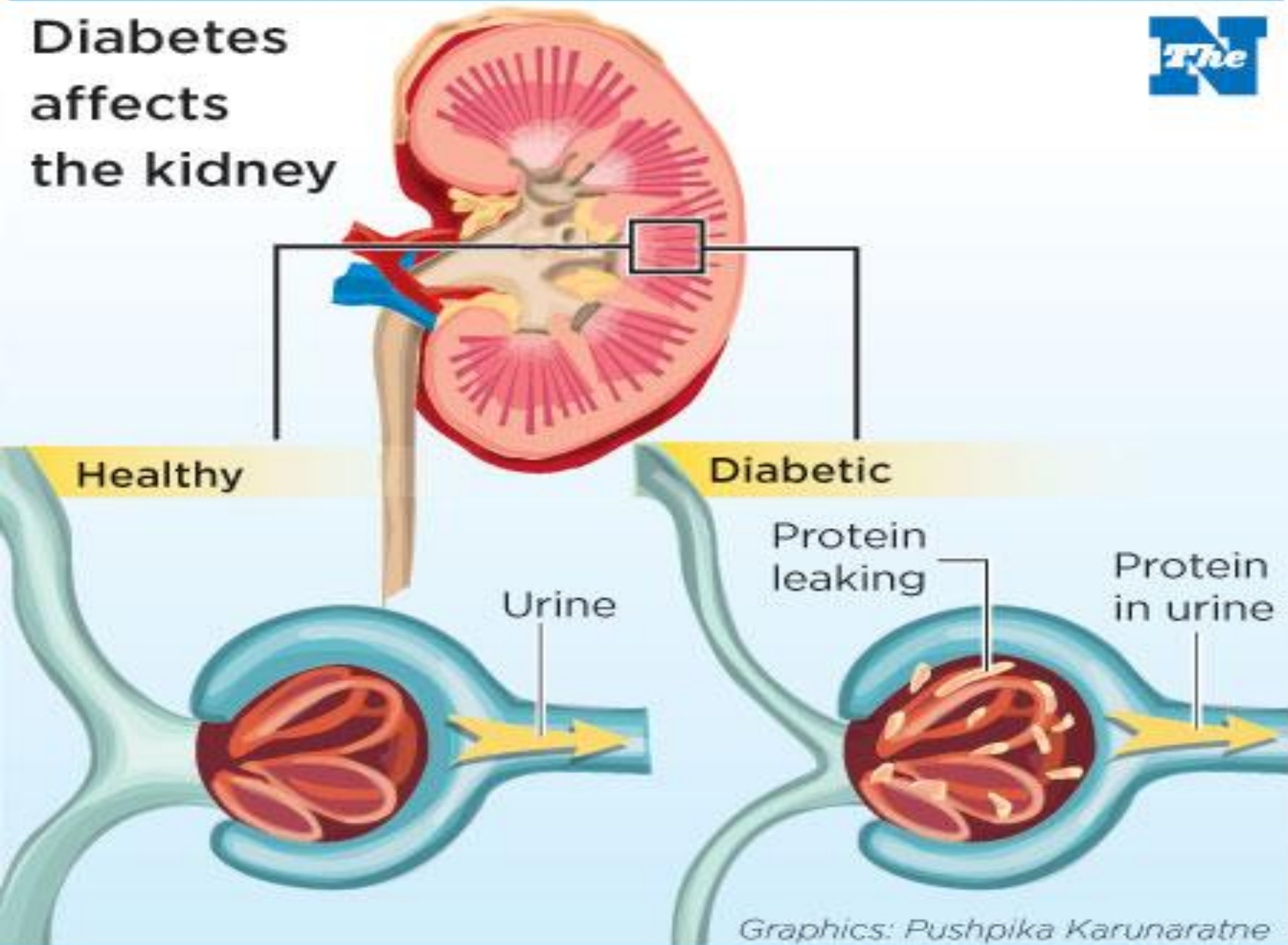
(симптомы нефротического синдрома)



## ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# Diabetes affects the kidney



Graphics: Pushpika Karunaratne

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

## СТАДИИ РАЗВИТИЯ



- **Проявления нефропатии**

- Начальная стадия нефропатии, обусловленной гломерулосклерозом, часто протекает бессимптомно. Обнаружить изменения удастся только при помощи дополнительных исследований. Клинические проявления появляются только при прогрессировании изменений.

- **Основные симптомы:**

- отеки
- белок в моче
- повышение артериального давления
- метаболические нарушения, обусловленные хронической почечной недостаточностью.

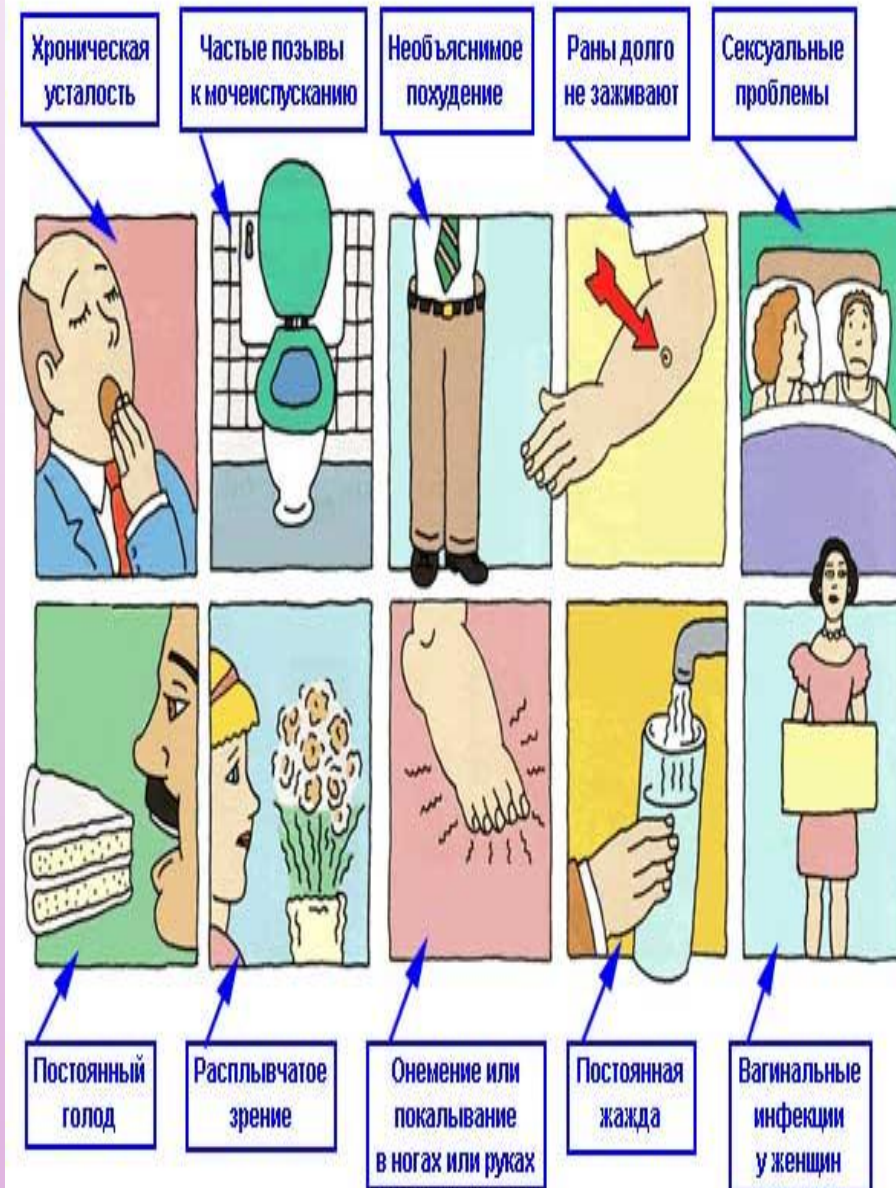


# Симптомы сахарного диабета

## Диагностические критерии

### Жалобы:

- снижение аппетита;
- жажда;
- кожный зуд;
- неприятный вкус во рту;
- тошнота;
- слабость;
- утомляемость;
- сонливость;
- частое мочеиспускание.



## Лабораторные исследования:

### Анализ мочи:

альбуминурия (тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через  $\geq 5$  лет, при СД 2 типа сразу при установлении диагноза);

повышение отношения

Альбумин/Креатинин (А:С) в моче;

протеинурия от минимальной до нефротического уровня (более 3г/сут);

глюкозурия;

гипоальбуминемия,



## Биохимический анализ крови:

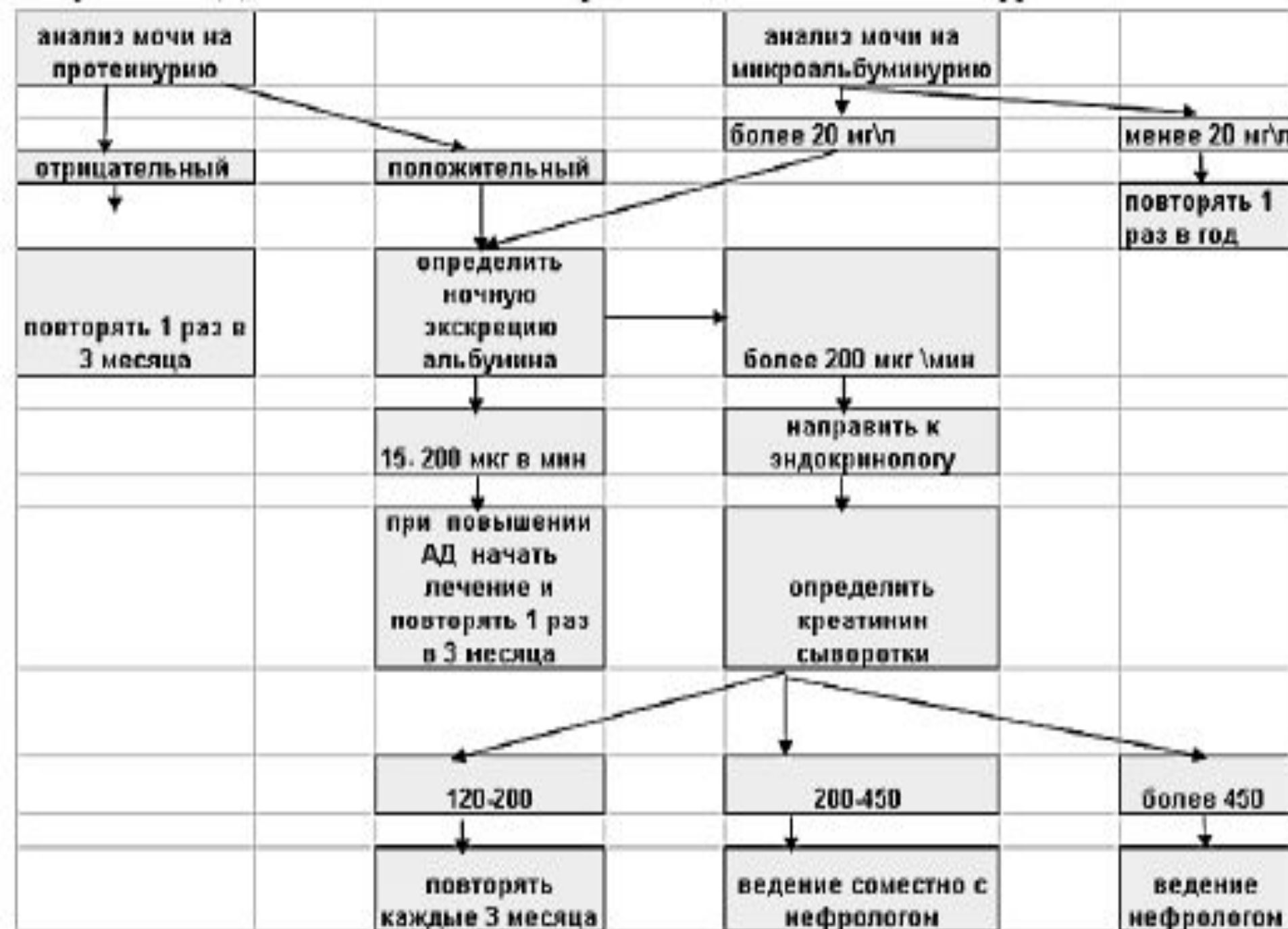
- гипергликемия;
- гиперлипидемия;
- повышение уровней мочевины и креатинина;
- повышение уровня мочевой кислоты;
- повышение уровня калия, фосфора;
- повышение уровня паратиреоидного гормона;
- повышение СКФ (гиперфилтрация), так и снижение СКФ;
- повышение уровня гликозилированного гемоглобина;
- нарушение гликемического профиля.

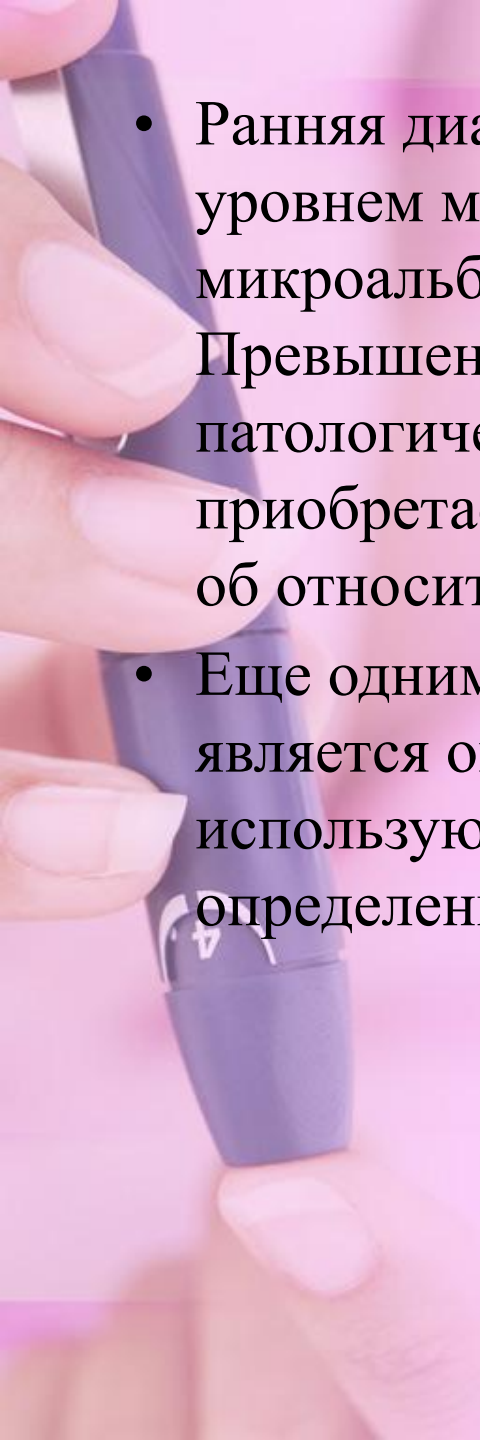
A close-up photograph of a hand holding a blue pen. The pen has a white logo on the barrel, which appears to be a stylized '4' inside a circle. The background is a soft, out-of-focus pinkish-purple.

## Инструментальные исследования:

- УЗИ брюшной полости – могут быть выявлены наличие свободной жидкости (асцит);
- УЗИ почек – увеличение размеров почек, расширение и застой мочи в ЧЛС.

Рисунок – 1. Диагностический алгоритм диабетической нефропатии.



- 
- A hand holding a blue pen, writing on a piece of paper. The background is a soft, out-of-focus pinkish-purple.
- Ранняя диагностика основывается на наблюдении за уровнем микроальбумина в моче. В норме содержание микроальбумина в моче не должно превышать 30 мг/сут. Превышение данного порога говорит о начальной стадии патологического процесса. Если микроальбуминурия приобретает постоянный характер – это свидетельствует об относительно скором развитии выраженной ДН.
  - Еще одним ранним маркером диабетической нефропатии является определение почечной фильтрации. С этой целью используют пробу Реберга, которая основана на определении креатинина в суточной моче.

Стадия ДН	Тактика лечения
ХБП С1-3 А2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c;</li> <li>• Умеренное ограничение животного белка (не более 1,0 г/кг массы тела в сутки);</li> <li>• Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности);</li> <li>• Комбинированная гипотензивная терапия для достижения целевого АД (&lt; 130/80 мм. рт. ст);</li> <li>• Коррекция дислипидемии;</li> <li>• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);</li> <li>• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты);</li> <li>• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.</li> </ul>



- Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c;
- Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки);
- Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности);
- Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (< 130/80 мм рт. ст);
- Коррекция дислипидемии;
- Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);
- Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты);
- Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур;
- Контроль статуса питания.

ХБП С4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c;</li> <li>• Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг массы тела в сутки);</li> <li>• Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;</li> <li>• Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (&lt; 130/85 мм рт. ст);</li> <li>• Коррекция гиперкалиемии;</li> <li>• Коррекция дислипидемии;</li> <li>• Коррекция минерально-костных нарушений;</li> <li>• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты);</li> <li>• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур;</li> <li>• Контроль статуса питания.</li> </ul>
ХБП С5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемодиализ;</li> <li>• Перитонеальный диализ;</li> <li>• Трансплантация почки.</li> </ul>

## Немедикаментозное лечение:

- Изменения стиля жизни. Пациентам с ДН следует рекомендовать терапевтические изменения стиля жизни, касающиеся ограничения потребления хлорида натрия и белка с пищей, отказ от курения и коррекцию массы тела.
- Изменения в диете: ограничения потребления NaCl и белка. Для СД характерна почечная ретенция и увеличение пула обмениваемого натрия, что является причиной АГ и снижения эффективности ряда антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, БКК).
- Суточное потребление NaCl следует сократить до 3-5 г/сутки.
- Ограничение потребления белка до 0.8 г/кг/сутки может несколько замедлять прогрессирование ДН (Pedrini MT et al.,1996; Andersen S et al., 2000). Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Имеет значение и ограничение в диете животных при увеличении содержания полиненасыщенных жиров (Gross JL et al.,2002;Ros E et al.,2004). Калорийность пищи должна составлять около 30-35 ккал/кг/сутки.
- Отказ от курения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определено показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием (Orth S.R., 2002).
- Снижение массы тела необходимо при ИМТ>27 кг/м<sup>2</sup>.



## Медикаментозное лечение:

Контроль гликемии. В любой стадии ДН необходимо стремление к снижению гликированного гемоглобина до индивидуального целевого уровня (6,5- 7,0%). При планировании метаболического контроля следует учитывать уровень СКФ (УД-1А). У пациентов с СД 2 типа: при СКФ<60 мл/мин не следует использовать метформин, глибенкламид; при СКФ<30 мл/мин требуется коррекция дозы большинства препаратов, в том числе инсулина. Особенности лечения АГ при ХБП с диабетической нефропатией:

- целевым уровнем АД при диабетической нефропатии с ХБП является <130/80 мм.рт.ст. (УД-В) [13];

- препаратом первой линии является иАПФ и БРА-II, далее диуретики, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (УД-А) [13];

- иАПФ более эффективны при СД 1 типа, а БРА-II при СД 2 типа (снижение протеинурии);

- при соотношении протеин/креатинин мочи более чем 500-1000 мг/г возможно применение максимальных доз иАПФ и БРА-II, или их комбинированное применение; □ отмена/замена иАПФ и БРА-II другими препаратами: при снижении уровня СКФ >30% от исходного уровня в течение 4 недель, и/или нарастание гиперкалиемии >5,5 ммоль/л.

**NB!** Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП смотрите КП ХБП.

## **Коррекция дислипидемии:**

- у больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л и  $<1,8$  ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (УД- 2В);
- коррекцию дислипидемии при СД 2 типа следует начинать вне зависимости от достижения компенсации углеводного обмена.

**Статины** – препараты первой линии для снижения уровня ХЛНП

Показания к назначению статинов (всегда – в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни):

- при уровне ХЛНП, превышающем целевые значения;
- независимо от исходного уровня ХЛНП у больных СД с диагностированной ИБС;
- если цели не достигаются, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов, то удовлетворительным результатом терапии считается снижение концентрации ХЛНП на 30–40 % от исходной.

**NB!** Если при лечении адекватными дозами статинов целевые показатели липидов не достигнуты, может назначаться комбинированная терапия с добавлением фибратов, эзетимиба, никотиновой кислоты или секвестрантов желчных кислот.

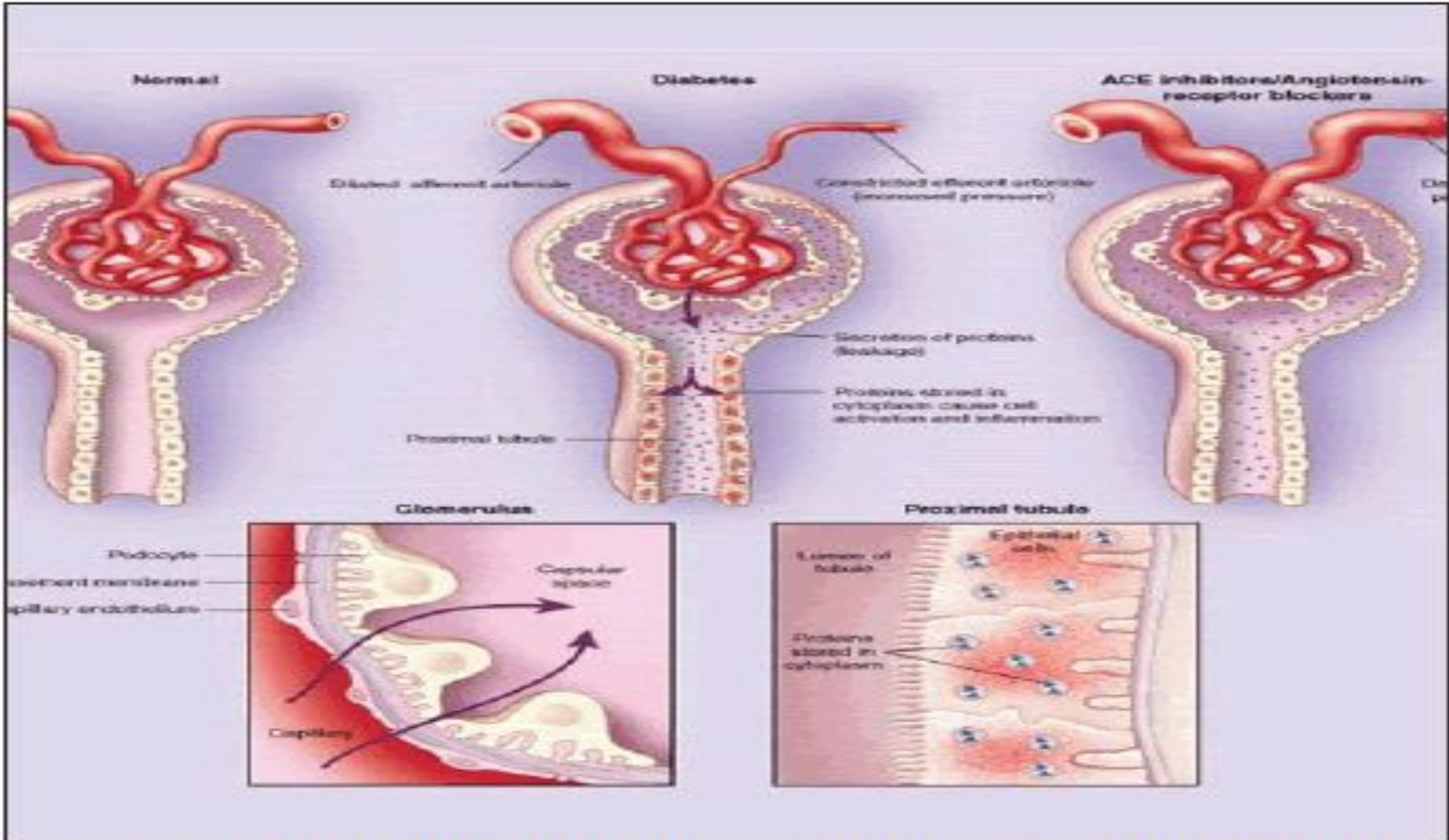
## 7) Мониторинг состояния пациента:

СКФ, мл/мин	Рекомендации
Всем пациентам с СД	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раннее определение креатинина в сыворотке крови, коэффициента альбумин/креатинин при СД 1 типа через 5 лет, при СД 2 типа при постановке диагноза, определение уровня калия.</li> </ul>
45-60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Направить к нефрологу при подозрении на недиабетическое поражение почек (длительность диабета 1 типа менее 10 лет, тяжелая протеинурия, патологические находки при УЗИ почек, резистентная артериальная гипертензия, быстрое снижение СКФ или активный мочевой осадок);</li> <li>• Учет режима дозирования препаратов;</li> <li>• Мониторинг СКФ каждые 6 месяцев;</li> <li>• Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ как минимум 1 раз в год;</li> <li>• Контроль уровня 25-гидроксиколекальциферола и устранение дефицита витамина Д;</li> <li>• Исследование минеральной плотности костей;</li> <li>• Консультация диетолога.</li> </ul>
30-40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мониторинг СКФ каждые 3 месяца;</li> <li>• Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ, веса пациента каждые 3-6 месяцев;</li> <li>• Учет снижения почечной функции при дозировании препаратов.</li> </ul>
<30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Направить к нефрологу.</li> </ul>



## 8) Индикаторы эффективности лечения:

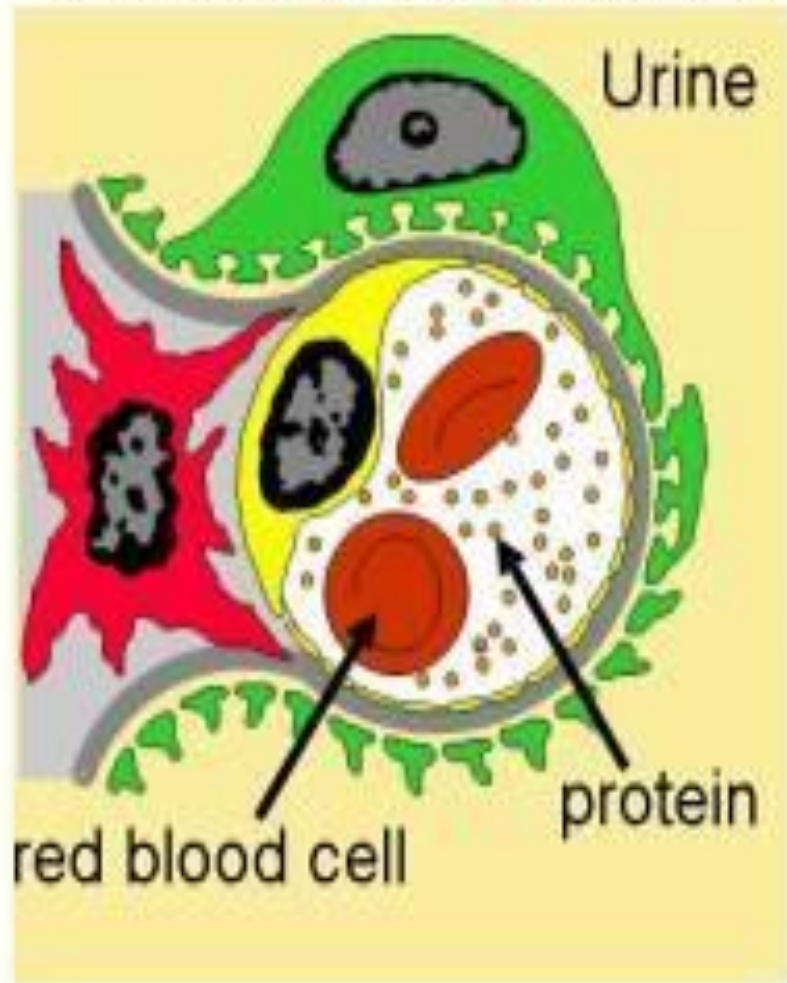
- нормализация электролитного баланса, контроль 1 раз в неделю;
- уменьшение и/или полное схождение отеков, контроль - ежедневное взвешивание;
- тенденция к снижению и/или нормализация АД, контроль 2 раза в сутки;
- коррекция ацидоза, контроль 1 раз в неделю;
- тенденция к повышению и/или нормализация уровня гемоглобина при анемии, контроль 2 раза в месяц;
- тенденция к снижению и/или нормализация уровня фосфора, ПТГ, контроль не реже 1 раза в 3 месяца;
- улучшение общего самочувствия, повышение аппетита, ИМТ;
- замедление прогрессирования почечной недостаточности, контроль – ежегодная динамика СКФ.



**Рис. 1. Нефрон в норме (слева); изменения, происходящие в нем при сахарном диабете (посередине и увеличено внизу – расширение приносящей артериолы и констрикция уносящей, «утечка» белка в проксимальный каналец и накопление его в цитоплазме клеток эпителия проксимального канальца с возникновением воспаления) и при лечении пациентов ингибиторами АПФ/БРА (справа)**



Normal glomerular capillary



Capillary with proteinuria

