



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





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

Сужение просвета
прегломерулярны
х артерий и
артериол

Снижение
почечного
кровотока,



Избыточная продукция

ангиотензина II

стимулирует пролиферацию
эндотелиальных, гладкомышечных и
мезангиальных клеток



Способствует
развитию оксидативного
стресса и воспаления



Адгезия клеточных элементов
крови, агрегация тромбоцитов и
тромбообразование



Повреждение
клубочков



Повышение
внутриклубочкового
давления

уменьшение
отрицательного
заряда

увеличение размера
пор базальной
мембраны почечных
капилляров



Развивается
гиперфилтрация. Возникает
и усиливается протеинурия

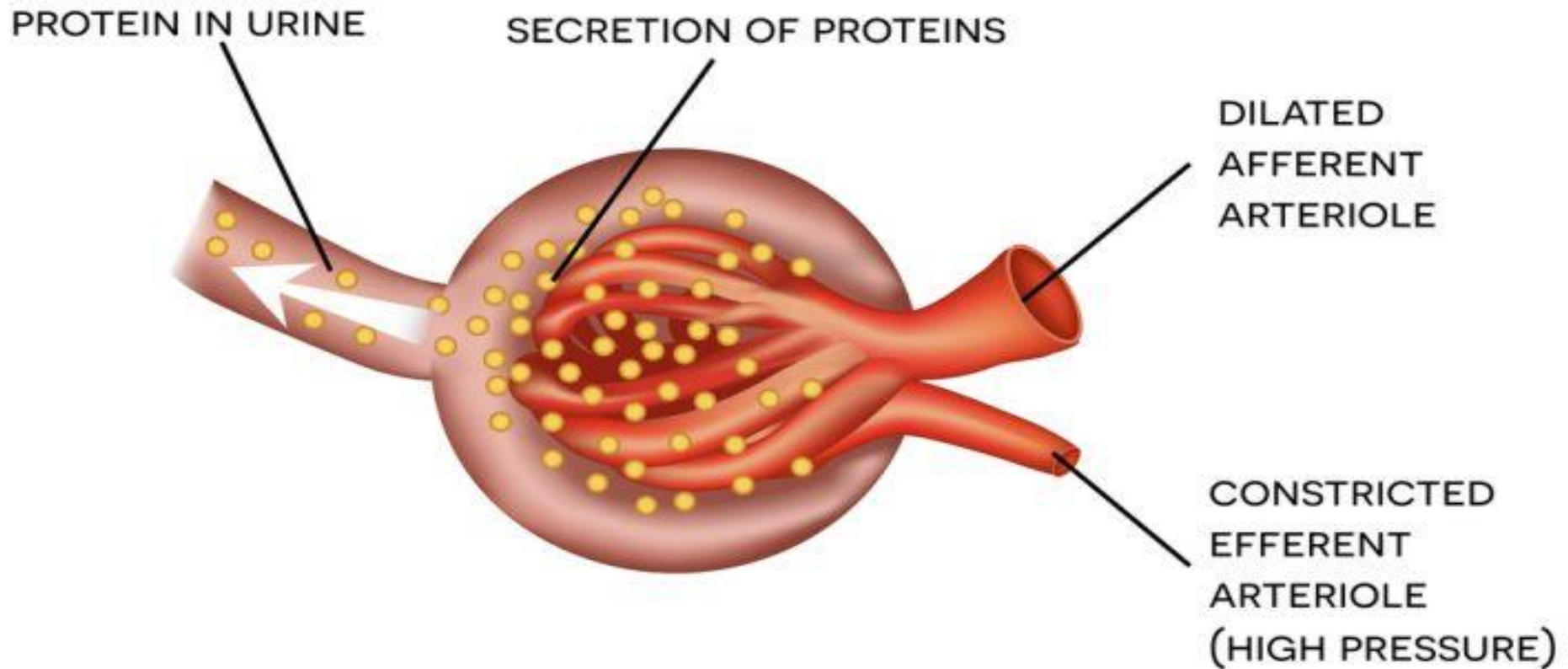
Повреждение
клубочков



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	• Увеличение скорости КФ (более 140 мл/мин) • Увеличение почечного кровотока • Гипертрофия почек • Нормоальбуминурия (до 30 мг/сут)	Развивается в дебюте СД
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	• Утолщение базальных мембран капилляров клубочков • Расширение мезангиума • Сохраняется высокая скорость КФ • Нормоальбуминурия	Развивается через 2-5 лет
3. Начинающаяся нефропатия	• Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) • Скорость КФ высокая или нормальная • Нестойкое повышение АД	Развивается через 5-15 лет
4. Выраженная нефропатия	• Протеинурия (более 500 мг/сут) • Скорость КФ нормальная или умеренно снижена • Артериальная гипертензия	Развивается через 10-25 лет
5. Уремия	• Снижение скорости КФ менее 10 мл/мин • Артериальная гипертензия • Симптомы интоксикации	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)



МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ

(повышение уровня альбумина в моче)



ПРОТЕИНУРИЯ (МАКРОАЛЬБУМИНУРИЯ)

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

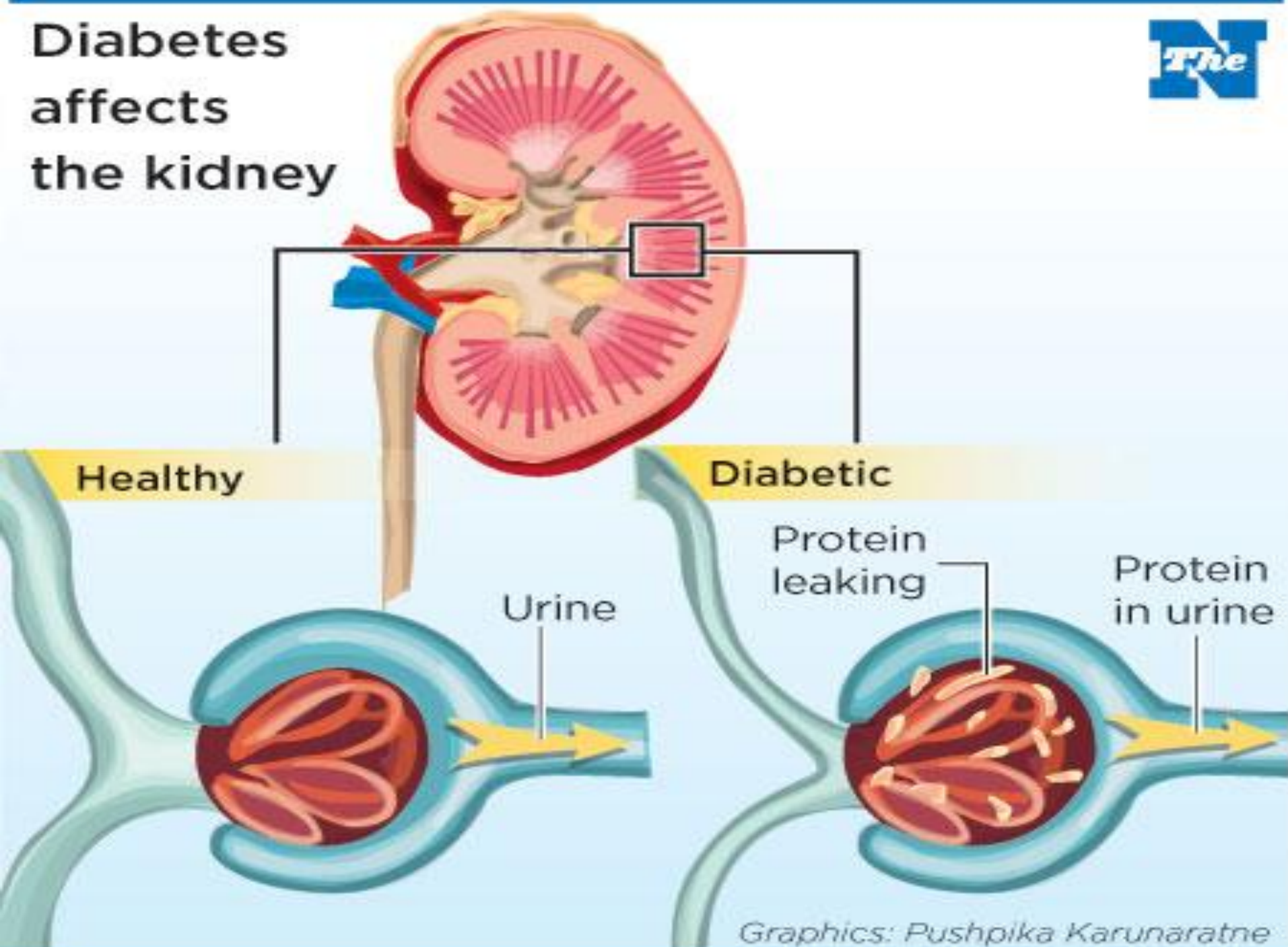


**ВЫРАЖЕННАЯ НЕФРОПАТИЯ,
СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ**
(симптомы нефротического синдрома)



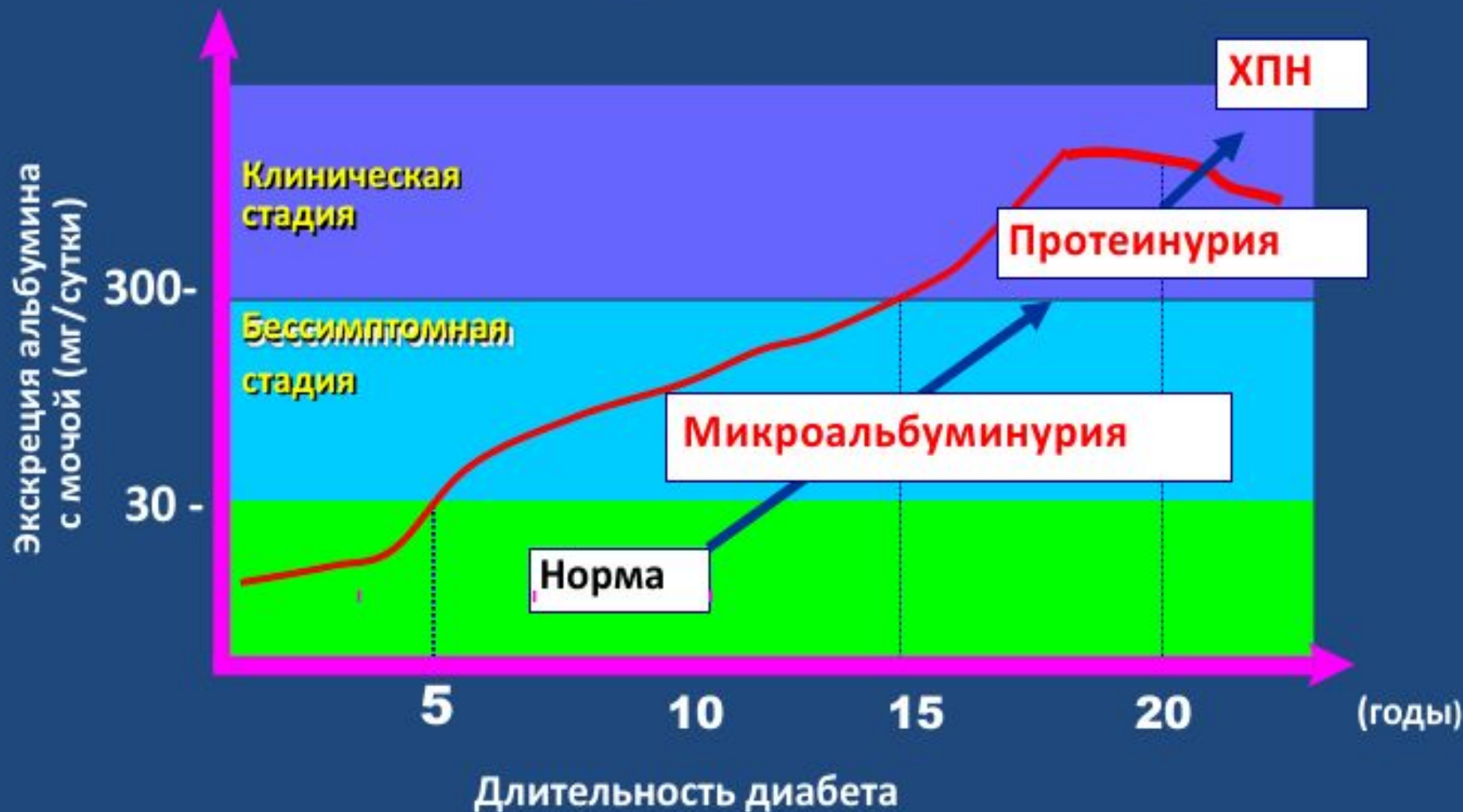
ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Diabetes affects the kidney



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:**

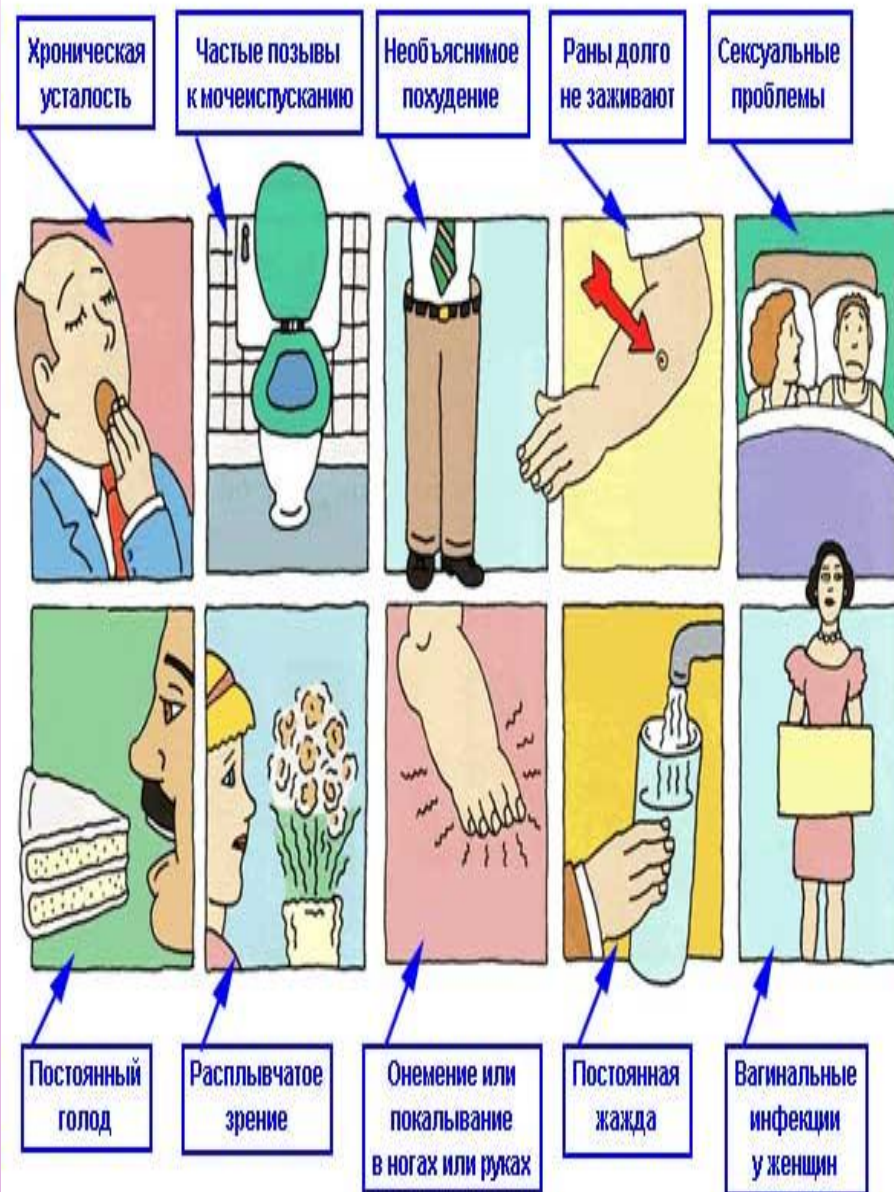
- отеки
- белок в моче
- повышение артериального давления
- метаболические нарушения, обусловленные хронической почечной недостаточностью.

Диагностические критерии

Жалобы:

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

Симптомы сахарного диабета





Лабораторные исследования:

Анализ мочи:

☐ альбуминурия (тест на альбуминурию необходимо проводить при СД 1 типа через ≥ 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:

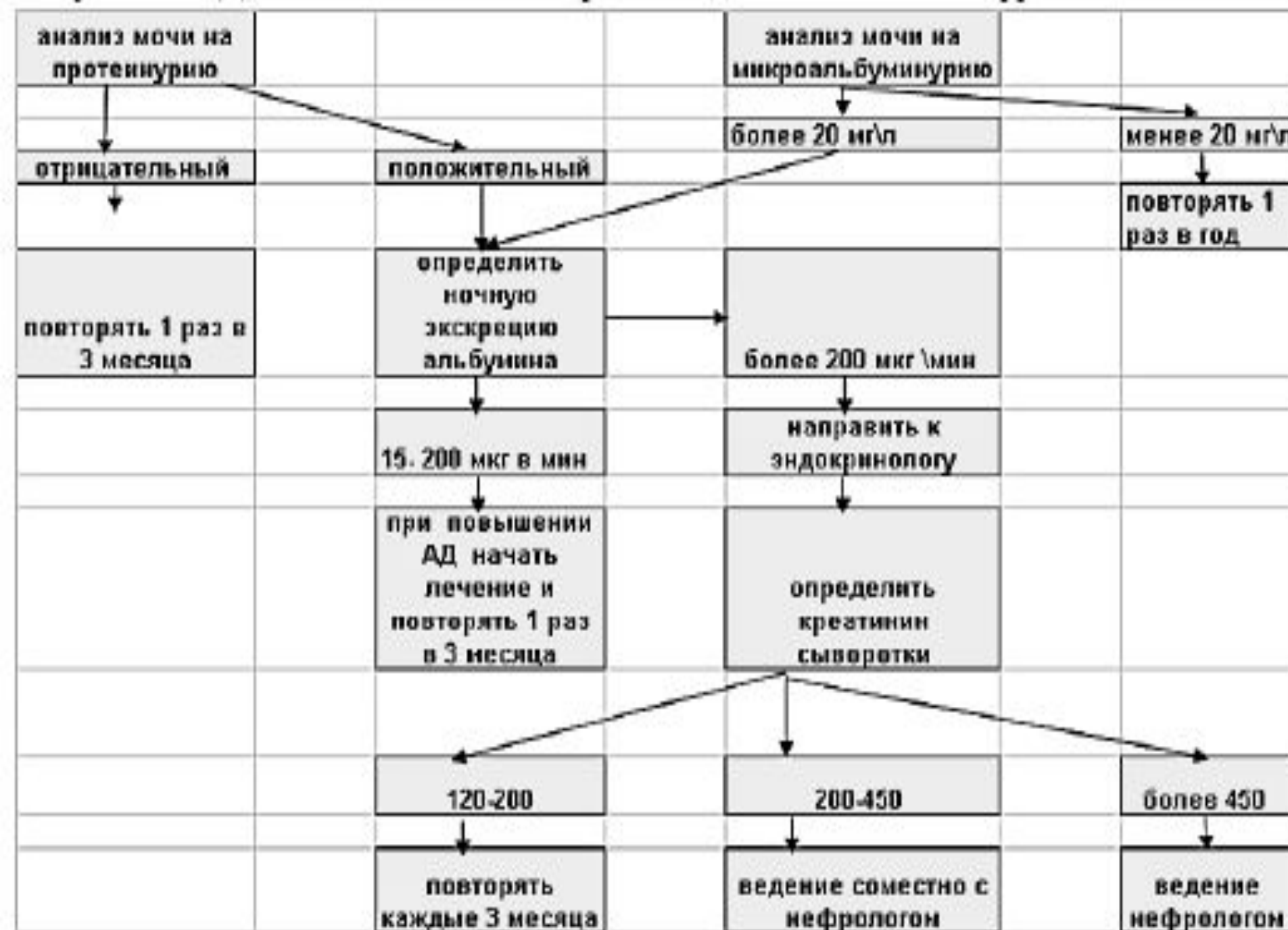
- ☐ гипергликемия;
- ☐ гиперлипидемия;
- ☐ повышение уровней мочевины и креатинина;
- ☐ повышение уровня мочевой кислоты;
- ☐ повышение уровня калия, фосфора;
- ☐ повышение уровня паратиреоидного гормона;
- ☐ повышение СКФ (гиперфилтрация), так и снижение СКФ;
- ☐ повышение уровня гликозилированного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



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.



- 
- 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	• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c; • Умеренное ограничение животного белка (не более 1,0 г/кг массы тела в сутки); • Ингибиторы АПФ или БРА как препараты выбора (противопоказаны при беременности); • Комбинированная гипотензивная 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.

- 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	• 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; уменьшение дозы при СКФ<30 мл/мин/1,73 м²; • Комбинированная АГ-терапия для достижения целевого АД (< 130/85 мм рт. ст); • Коррекция гиперкалиемии; • Коррекция дислипидемии; • Коррекция минерально-костных нарушений; • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа);
	• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты); • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур; • Контроль статуса питания.
ХБП С5	• Гемодиализ; • Перитонеальный диализ; • Трансплантация почки.

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/м².

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	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.
45-60	- 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); - Учет режима дозирования препаратов; - Мониторинг СКФ каждые 6 месяцев; - Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ как минимум 1 раз в год; - Контроль уровня 25-гидроксиколекальциферола и устранение дефицита витамина Д; - Исследование минеральной плотности костей; - Консультация диетолога.
30-40	- Мониторинг СКФ каждые 3 месяца; - Мониторинг электролитов, бикарбоната, гемоглобина, кальция, фосфора, ПТГ, веса пациента каждые 3-6 месяцев; - Учет снижения почечной функции при дозировании препаратов.
<30	Направить к нефрологу.

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.

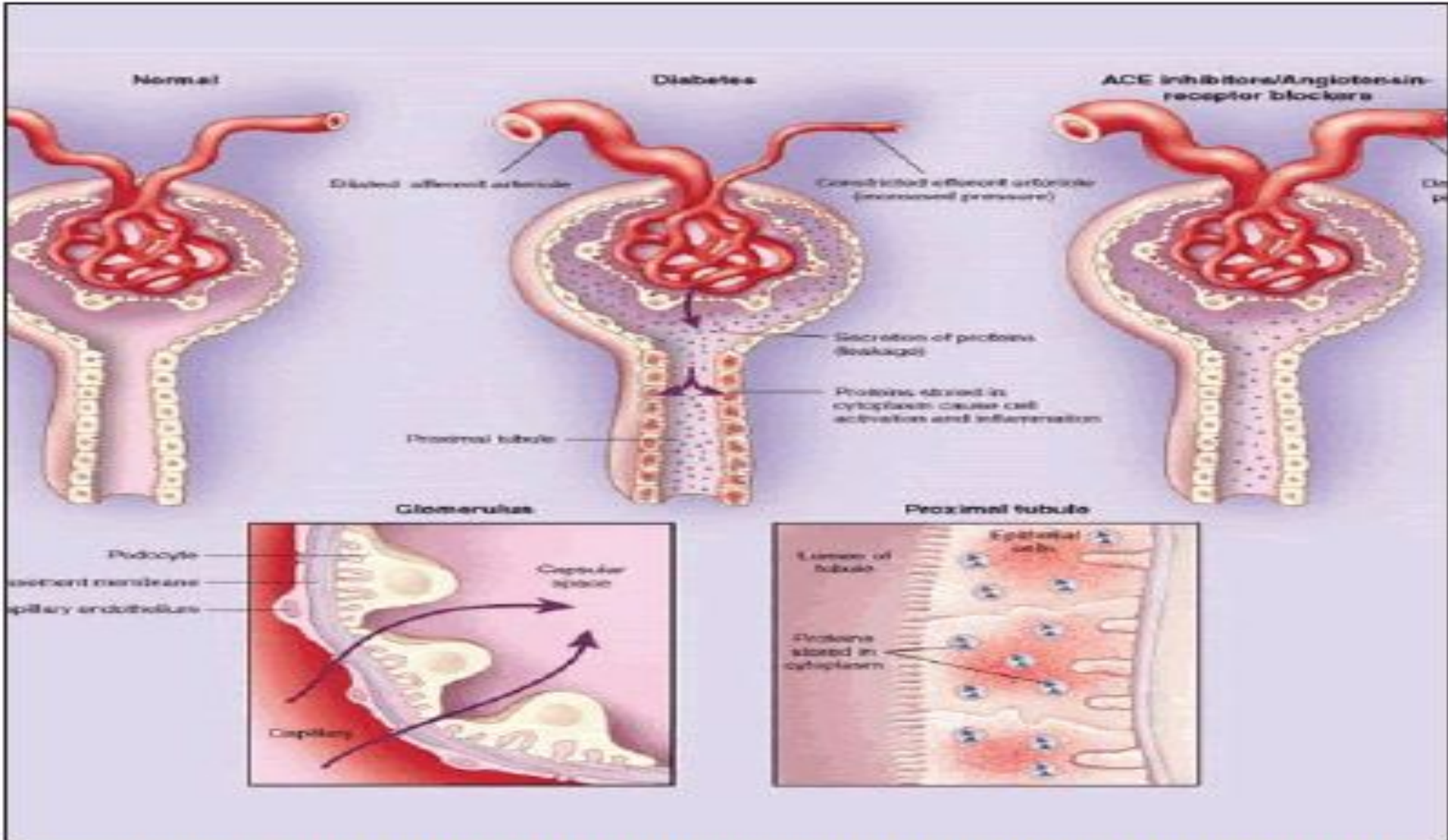
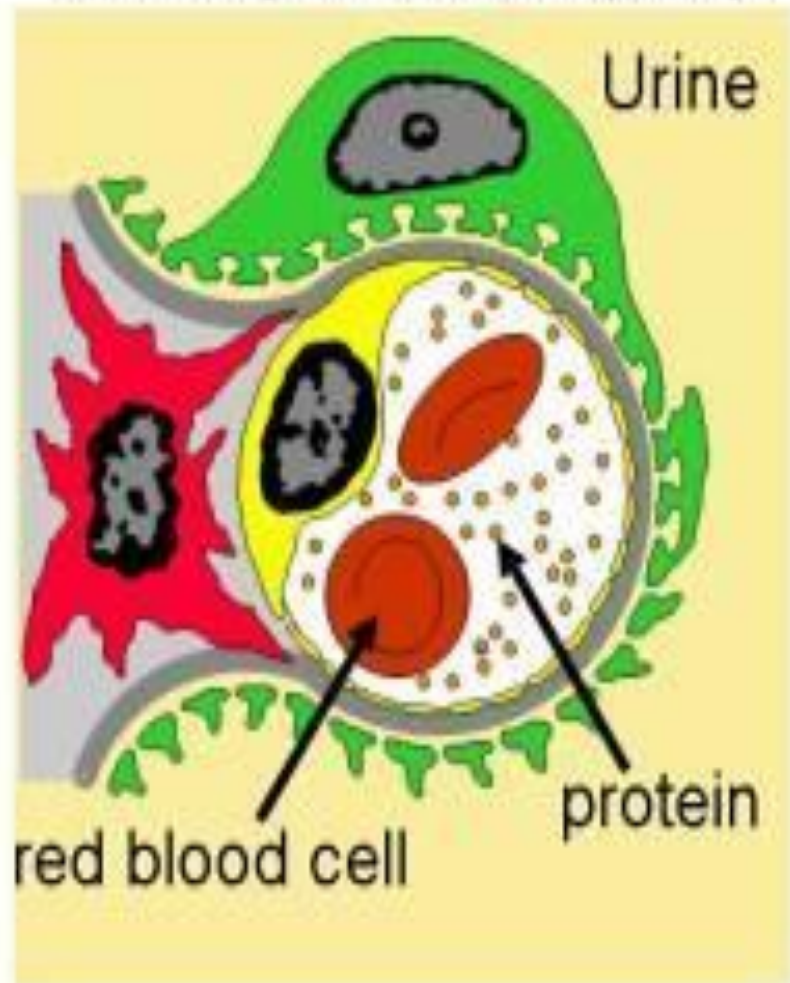


Рис. 1. Нефрон в норме (слева); изменения, происходящие в нем при сахарном диабете (посередине и увеличено внизу – расширение приносящей артериолы и констрикция уносящей, «утечка» белка в проксимальный каналец и накопление его в цитоплазме клеток эпителия проксимального канальца с возникновением воспаления)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

Normal glomerular capillary



Capillary with proteinuria

