

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат на тему:
«Диабетическая нефропатия»

Выполнила: ординатор 1-го года
специальности «Эндокринология»
Кирюшина Александра Евгеньевна
Проверила: к.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Осетрова Наталья Борисовна

Красноярск, 2023

Оглавление

Актуальность	3
Патогенез.....	4
Классификация	7
Скрининг диабетической нефропатии	7
Диагностика	9
Лечение.....	12
Заключение	15

Актуальность

Сахарный диабет (СД) - заболевание, которое сопровождает человека на протяжении довольно длительного периода времени. Наибольшая опасность СД, безусловно, связана с осложнениями, развивающимися благодаря его повреждающему воздействию на сосуды. Важное место в этом ряду занимает диабетическая нефропатия (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1% пациентов с СД 1-го типа и 6,3% пациентов с СД 2-го типа [2].

У больных СД 2-го типа диабетическая нефропатия занимает третье место среди причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий [2].

На сегодняшний день главной причиной терминальной стадии хронической болезни почек, как в Европе, так и в США и Японии, является нефропатия, ассоциированная с СД 2-го типа [7, 8].

Патогенез

Диабетическая нефропатия представлена комплексом поражений артериол, артерий, клубочков и канальцев почек [3]. ДН характеризуется поражением тканей почек при сахарном диабете, которое приводит к развитию диффузного или узелкового гломерулосклероза, который, в свою очередь, приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

Начальные структурные и функциональные изменения начинают развиваться еще до момента увеличения экскреции альбумина с мочой. Современные достижения в области молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии приводят к постепенному увеличению объема знаний о более детальных механизмах развития МАУ и ПУ. И была доказана главная роль в этих процессах подоцитов - основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков. Существуют работы, которые демонстрируют взаимосвязь роста АУ с функциональными нарушениями в подоцитах. Было показано, что эти изменения развиваются задолго до момента выявления МАУ и могут обнаруживаться даже при коротком течении СД. Таким образом, подоциты представляют собой интерес для разработки методов торможения развития ДН.

Диабетическая нефропатия развивается под действием огромного ряда причин. Но из всего многообразия механизмов развития ДН наиболее изученными и доказанными являются: метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия, артериальная гипертензия (АГ)).

Гипергликемия

Безусловно, одним из самых важных метаболических факторов, инициирующих повреждение почек, является гипергликемия. Существует несколько путей, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток. В условиях гипергликемии образуются стабильные продукты гликозилирования (или гликооксидации, advanced glycation end product, AGE, КПП). В организме

может происходить их аутоокисление или взаимодействие с клеточными рецепторами. Восстанавливающие сахара (глюкоза, манноза, G-6-P, фруктоза), содержащие в своей структуре альдегидные группы, взаимодействуют с аминокруппами, которыми обеспечены, например, белки, и приводят к образованию оснований Шиффа. Дальнейшее химическое превращение, известное как перегруппировка Амадори (Hodge, 1955), оснований приводит к формированию гликозилированных продуктов. В результате изменяются структура и функции белков, что, в свою очередь, приводит к развитию устойчивых повреждений клеток. Конечные продукты гликозилирования приводят к изменению метаболизма основных белков организма (коллагена, миелина, ДНК). В результате гликозилирования структурных белков базальной мембраны клубочков и мезангия происходит нарушение их конфигурации, потере зарядо- и размероселективности базальной мембраны клубочков, а также торможение метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается увеличением объема мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов [6]. Также в почке КПП, образовавшиеся в базальной мембране клубочков, фиксируют на ней альбумин, IgG, что приводит к ее утолщению, отложению в ней иммунных комплексов, которые влекут за собой изменение свойств и структуры компонентов клубочкового матрикса [6]. Гликозилированные белки или цитокины (ФНО α , интерлейкина-1 и др.) воздействуют на эндотелиальные клетки таким образом, что они усиленно продуцируют различные факторы роста, которые ускоряют процессы пролиферации клеток, что ведет к еще большему развитию ДН [5].

Гиперлипидемия

Огромную роль в развитии ДН играет гиперлипидемия, которая характеризуется повышением содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), понижением уровня липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП) и также приводит к патологии почек. Долгое время этот фактор не брали во внимание, лишь после исследований Moorhead и J.Diamond гиперлипидемия стала рассматриваться как довольно серьезный нефротоксичный фактор [4]. Учеными была проведена параллель между процессом формирования нефросклероза (гломерулосклероза) и механизмом развития атеросклероза сосудов. Это вполне можно объяснить структурным сходством мезангиальных клеток клубочков с гладкомышечными клетками артерий. Окисленные ЛПНП, ростовые факторы и цитокины увеличивают синтез компонентов мезангиального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков. В свою очередь, липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, могут приводить к повреждению клеток почечных канальцев [3].

Существует также генетическая теория развития ДН, которая свидетельствует о том, что предрасположенность играет важную роль как в развитии, так и прогрессировании патологии почек [8]. То есть активность многих повреждающих медиаторов, а также ферментов, принимающих участие в метаболизме, находится под генетическим контролем. Таким образом, реализация повреждающего воздействия того или иного фактора будет зависеть от характера взаимодействия генетически обусловленной активности этого фактора и генетически обусловленной восприимчивости к его воздействию. Так, например, были выявлены гены, принимающие участие в развитии ДН: гены, продукты которых участвуют в развитии АГ (ген ангиотензиногена (AGT), ген ренина (REN), ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE); гены, продукты которых связаны с биохимическим повреждением почечных мембран и пролиферацией мезангиума (ген гепарансульфатпротеогликана, ген интерлейкина-1 и др.); гены, продукты которых обеспечивают защиту от свободно-радикального окисления (ген каталазы (CAГ), ген параоксоназы (PON) и др.) [4].

В свою очередь, в прогрессировании ДН имеет место такой гемодинамический фактор, как внутриклубочковая гипертензия, то есть повышенное давление в

капиллярах почечных клубочков. Конечно, в развитии данного фактора играет основную роль ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а именно высокая активность ангиотензина II (АТ II). Этот гормон оказывает значимое влияние на процесс нарушения внутрпочечной гемодинамики и на развитие структурных изменений ткани почек при диабете [4].

Классификация

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев и имеющее последствия для здоровья.

Стадии ХБП по уровню СКФ

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Определение	Стадия
≥ 90	Высокая и оптимальная	C1 ¹
60 – 89	Незначительно сниженная	C2 ¹
45 – 59	Умеренно сниженная	C3a
30 – 44	Существенно сниженная	C3b
15 – 29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

¹Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется.

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 часа)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3 – 30	30 – 300	30 – 300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

Примечания: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин, * Включая нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 часа [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

Скрининг диабетической нефропатии

Ежегодная оценка альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи) и расчет СКФ:

- у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания ≥ 5 лет;
- у всех пациентов с СД 2 типа;
- у детей, начиная с 11 лет при длительности СД более 2 лет;
- у всех пациентов с сопутствующей АГ.

С учетом вариабельности повышенная альбуминурия подтверждается результатами двух положительных тестов из трех в период от 3 до 6 месяцев. Соотношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи с высокой чувствительностью и специфичностью соотносится с суточной экскрецией альбумина с мочой. Определение в разовой порции мочи только альбумина без креатинина не дает такого точного соотношения, так как не учитывает влияние разведения мочи в силу различной гидратации. Поскольку в клинической практике продолжается оценка в разовой порции мочи только альбумина, целесообразно представить значения, соответствующие уровням альбуминурии согласно классификации ХБП: не более 20 мг/л – А1; >20 до 200 мг/л - А2; > 200 мг/л - А3.

Преходящее повышение экскреции альбумина:

- Значительная гипергликемия
- Интенсивная физическая нагрузка
- Высокобелковое питание
- Лихорадка
- Высокая артериальная гипертензия
- Менструация
- Ортостатическая протеинурия у подростков в период интенсивного роста.

Диагностика

- Основывается на наличии повышенной альбуминурии и/или снижении рСКФ при отсутствии симптомов и признаков первичной почечной патологии
- Типичная картина включает: длительный анамнез СД, наличие диабетической ретинопатии, альбуминурию без гематурии и быстрого снижения рСКФ
- У пациентов с СД 2 типа ДН может диагностироваться и при отсутствии диабетической ретинопатии (умеренно чувствительный и специфичный маркер), а также при снижении рСКФ на фоне нормоальбуминурии
- При быстро нарастающей альбуминурии, внезапном развитии нефротического синдрома, быстром снижении рСКФ, отсутствии диабетической ретинопатии (в случае СД 1 типа), изменении осадка мочи (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) можно предположить альтернативную или дополнительную причину почечной патологии
- При рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² оценка осложнений ХБП

Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
ХБП С1-2 А2-3	• HbA1c	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ	1 раз в год
	• Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее - 1 раз в год
	• Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в год при наличии анемии
	• ЭКГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога
	• Глазное дно	Рекомендации офтальмолога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении врача

ХБП С3 А1-3	• HbA1c	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия/протеинурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки • Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D	1 раз в 6-12 мес.
• Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее - 1 раз в год	
• Минеральная плотность костей (рентгеноденситометрия) для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении	1 раз в год	
	• Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в 6 мес. (чаще – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	• ЭКГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога
	• Глазное дно	Рекомендации офтальмолога
	• Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении

ХБП С4 А1-3	• НbА1с	1 раз в 3 мес.
	• Альбинурия/протеинурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно (утро, вечер)
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки	1 раз в 3 мес.
	• Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, 25(ОН) витамин D • Диагностика кальцификации сосудов	1 раз в 6-12 мес.
	• Липиды сыворотки	1 раз в 6 мес. при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее - 1 раз в 6 мес.
	• Минеральная плотность костей для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении	1 раз в год
	• Гемоглобин • Железо, ферритин плазмы, насыщение трансферрина железом	1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
• ЭКГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога	

	• Глазное дно	Рекомендации офтальмолога
	• Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении
	• Консультация врача-нефролога	1 раз в 6 мес.
	• Маркеры вирусных гепатитов (определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови)	1 раз в 6 мес.

Лечение

ХБП С1-3 А2

- Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3 рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.
- Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).
- Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.
- Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА под контролем креатинина и калия сыворотки.
- Коррекция дислипидемии.
- Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).
- Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).
- Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.

ХБП С1-3 А3

- Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3 рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 (предпочтительно канаглифлозин, дапаглифлозин) или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.

- Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).
- Контроль статуса питания.
- Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.
- Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА под контролем креатинина и калия сыворотки.
- Коррекция дислипидемии.
- Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).
- Коррекция минерально-костных нарушений (в случае дефицита 25(ОН) витамина D компенсировать также, как в общей популяции).
- Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).
- Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.

ХБП С4

- Оптимизация контроля гликемии. Целевой индивидуальный уровень HbA1c не отличается от общей популяции пациентов с СД. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С4 рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 (при АЗ канаглифлозина) или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий.
- Ограничение натрия до 2,3 г/сут (поваренной соли до 5 г/сут).
- Контроль статуса питания.

- Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков.
- Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА под контролем креатинина и калия сыворотки.
- Коррекция дислипидемии.
- Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).
- Коррекция минерально-костных нарушений (в случае дефицита 25(ОН) витамина D компенсировать также, как в общей популяции).
- Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты).
- Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.

ХБП С5

- Гемодиализ
- Перитонеальный диализ
- Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки) рекомендуется при ХБП С3-5 и/или А3. Для пациентов на диализе необходимо более высокое потребление белка (1,2-1,4 г/кг идеальной массы тела в сутки).

Физическая активность умеренной интенсивности соответственно сердечно-сосудистой и физической толерантности с учетом имеющихся ограничений (возраст, риск падения, потеря мышечной массы, анемия, периферическая и автономная нейропатия) рекомендуется пациентам с СД и ХБП (как минимум по 30 мин 5 раз в неделю).

иАПФ и БРА не рекомендуются для первичной профилактики ХБП у пациентов с СД при нормальном АД, нормоальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин <3 мг/ммоль) и нормальном уровне рСКФ.

Режим дозирования иАПФ и БРА должен быть индивидуальным с учетом показателей рСКФ пациента и особенностей фармакокинетики препарата, указанных в инструкции.

Для небеременных пациентов с СД рекомендуются иАПФ или БРА при умеренном повышении в моче соотношения альбумин/креатинин (3-30 мг/ммоль) и в обязательном порядке при соотношении >30 мг/ммоль и/или при установленной рСКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Комбинированная терапия иАПФ и БРА не рекомендуется во избежании гиперкалиемии или острого почечного повреждения.

Заключение

Суммируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что патогенез развития ДН довольно сложен и имеет ряд своих особенностей. Данная проблема охватила весь мир и не потеряла своей актуальности в настоящее время. Лечение уже последней стадии ДН является не только сложным процессом, но и, в силу некоторых экономических аспектов, очень затратным. Ведь гораздо проще заниматься профилактикой сосудистых осложнений и пытаться предотвратить переход болезни в терминальную стадию почечной недостаточности, чем лечить больных с ХБН методом гемодиализа. Поэтому, несмотря на детальное изучение существующей проблемы, вопрос о коррекции нефропатии остается открытым по сей день.

Список литературы

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2019; 20(1): 13-41.
3. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П., Рогова И.П. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: НГТУ; 2020.
4. Томилина Н.Л. Диабетическая нефропатия. *Практическая нефрология.* 2020; 1.
5. Rabcin R, Fervenza FC. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 2021; (12): 217-241.
6. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 346(15): 1145-1151.
7. Шишко О.Н., Мохорт Т.В., Константинова Е.Э. и др. Роль эндотелиального фактора роста сосудов в патогенезе диабетической нефропатии. *Медицинский журнал.* 2019. 1(43): 132-135.
8. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Смирнова Г.И. Бадалян А.Р. Диабетическая нефропатия. *Российский педиатрический журнал.* 2019; 18(4): 43-50.