

Патогенез диабетической нефропатии и ХБП

Диабетическая нефропатия - это специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующее в течение более 3 месяцев, независимо от первичного диагноза.

Эпидемиология

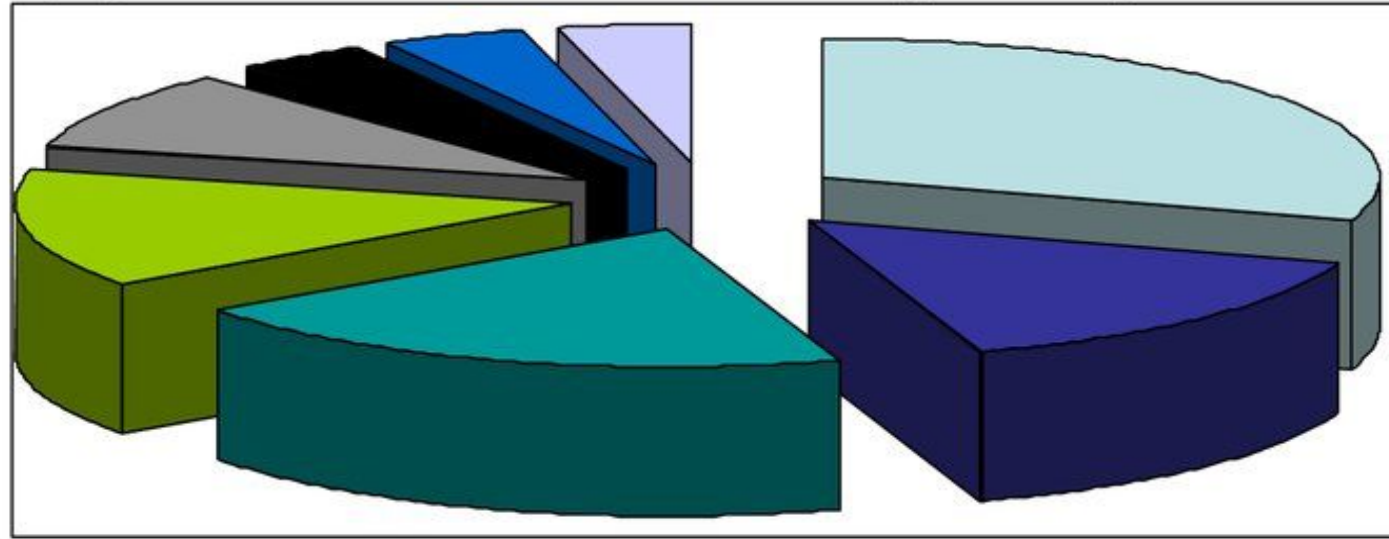
Диабетическая нефропатия – самая распространенная причина развития ХБП.

Распространенность диабетической нефропатии зависит от длительности заболевания.

При сахарном диабете 1 типа через 20 лет течения заболевания диабетическая нефропатия наблюдается в 30 % случаев.

При сахарном диабете 2 типа уже при постановке диагноза у 30 % больных обнаруживают МАУ, 7–10 % – протеинурию, у 1 % – ХБП.

Причины почечной недостаточности у взрослых



- Сахарный диабет 30%
- Артериальная гипертензия 15%
- Гломерулонефрит 20%
- Поликистоз почек+пиелонефрит 14%
- Стеноз почечной артерии 9%
- Анальгетическая почка 4%
- Неизвестная причина 4%
- Другие 4%

Факторы, приводящие к развитию диабетической нефропатии:

- Метаболические

- Гипергликемия
- Гиперлипидемия
- Протеинурия

- Гемодинамические

- Внутриклубочковая гипертензия
- Системная артериальная гипертензия

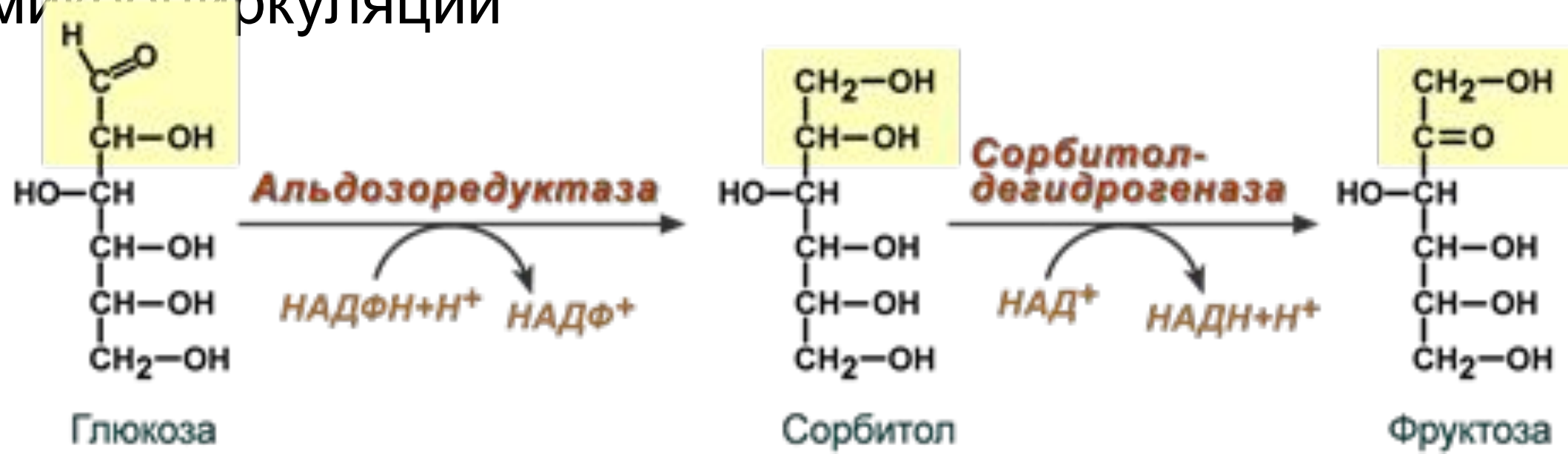
Гипергликемия

1. Неферментативное гликозилирование белков с образованием конечных продуктов гликозилирования (КПГ).

- Потеря заряда базальной мембраны клубочка почек
- Повреждение эндотелиальных клеток – увеличение проницаемости эндотелиального барьера
- Увеличение объема мезангиального матрикса
- Выброс проангиокоагулянтных факторов – коагулопатии
- Синтез ФНО-а, ИЛ-6 – склеротические изменения в мезангии почек
- Активация перекисного окисления липидов

2. Полиоловый путь обмена глюкозы

Накопление избыточного количества сорбитола в клетках повышает осмотическое давление и вызывает клеточный отек, создавая условия для нарушения функции клеток и способствуя нарушению микроциркуляции



3. Прямое глюкозотоксическое действие

Активация протеинкиназы С, регулирующую сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста.

4. Нарушение синтеза важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны почечного клубочка – гепарансульфата.

Гепарансульфат обеспечивает важнейшую функцию базальной мембраны – зарядоселективность.

Нарушение функции зарядоселективности ведет к появлению МАУ.

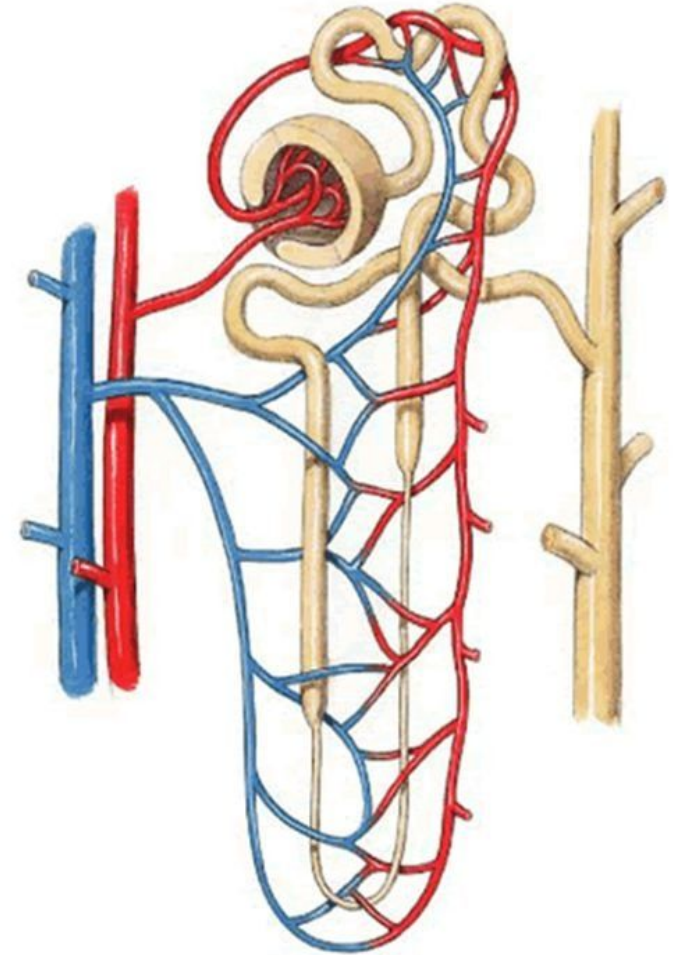
Гиперлипидемия

Известно, что как при сахарном диабете отмечается повышение содержания в крови общего холестерина, триглицеридов и особенно холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности.

В результате потери зарядоселективности повышается проницаемость сосудистой стенки. Липиды накапливаются в почечных структурах. Это приводит к нарушению их функции, пролиферации мезангиальных клеток и избыточной продукции ими внеклеточного матрикса и к развитию гломерулосклероза.

Протеинурия

- Низкомолекулярные белки при соприкосновении с мезангием вызывают токсическое повреждение мезангиальных клеток, пролиферацию мезангия, склероз клубочков.
- Низкомолекулярные белки при соприкосновении с клетками почечных канальцев вызывают высокую реабсорбцию белков клетками почечных канальцев, что приводит к выбросу лизосомальных ферментов и цитотоксическому поражению клеток канальцев с последующим развитием воспаления в интерстициальной ткани.



Внутриклубочковая гипертензия

При сахарном диабете наблюдается высокая активность локальной РААС и повышение концентрации локального почечного ангиотензина II.

- Спазм эфферентных артериол клубочка

Развитие внутриклубочковой гипертензии

- Констрикция мезангиальных клеток

Снижение скорости клубочковой фильтрации

- Повышение проницаемости БМК

Альбуминурия /протеинурия

- Активация факторов роста (ТФР- β , ФРСР, СЭФР)

Фиброз почечной ткани

- Активация ингибитора активатора плазминогена

Активация внутрисосудистой коагуляции, тромбозы

- Стимуляция продукции супероксид аниона в мезанг

Оксидативное поражение почечной ткани

- Активация продукции цитокинов (ИЛ-6, ICAM и др.)

Развитие воспалительной реакции в почечной ткани



- Нарушение регуляции тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочков. Вследствие такого дисбаланса возникает повышение градиента гидростатического давления "гидравлический пресс" в капиллярах клубочков, что приводит к повышению проницаемости базальной мембраны клубочка и к гиперпродукции коллагена и склерозу мезангиума, гиперперфузии и гиперфилтрации.
- На более поздних стадиях развития ДН отмечается, как правило, присоединение системной артериальной гипертензии. При этом у больных СД I типа причиной повышения АД обычно является ДН, тогда как при СД II типа чаще имеет место эссенциальная гипертензия, появляющаяся еще до развития почечной патологии. Гипертония, развивающаяся при ДН, является низкорениновой и объемозависимой, т. е. она развивается вследствие первичной задержки натрия и воды почками при нормальных или даже сниженных показателях активности ренин-ангиотензиновой системы.

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	<ul style="list-style-type: none"> - увеличение СКФ (> 140 мл/мин); - увеличение ПК; - гипертрофия почек; - нормоальбуминурия (< 30 мг/сут). 	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	<ul style="list-style-type: none"> - утолщение базальных мембран капилляров клубочков; - расширение мезангиума; - сохраняется высокая СКФ; - нормоальбуминурия. 	2-5 лет от начала диабета
3. Начинающаяся нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> - микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); - СКФ высокая или нормальная; - нестойкое повышение АД; 	5-15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> - протеинурия (более 500 мг/сут); - СКФ нормальная или умеренно сниженная; - артериальная гипертензия. 	10-25 лет от начала диабета
5. Уремия	<ul style="list-style-type: none"> - снижение СКФ < 10 мл/мин; - артериальная гипертензия; - симптомы интоксикации. 	более 20 лет от начала диабета или 5-7 лет от появления протеинурии

Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Стадии альбуминурии, описание и границы (альбумин, мг)		
A0	Оптимальная	<10
A1	Повышенная	10-29
A2	Высокая	30-299
A3	Очень высокая	300-1999
A4	Нефротическая	≥2000