

УДК 616.379 – 008.64 : 616.61] – 07 – 092 – 053.2

© В. Л. Шевелева, Е. В. Прохоров, 2009.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

В. Л. Шевелева, Е. В. Прохоров*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.***Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, диагностика, патогенез, дети.

В настоящее время проблема сахарного диабета (СД) у детей и подростков занимает чрезвычайно важное место ввиду значительной распространенности и очевидной тенденции к росту, нередкой тяжести течения заболевания, а также серьезности прогноза [4, 8, 10, 32].

Несмотря на определенные успехи в изучении разнообразных звеньев патогенеза, решение многих вопросов диагностики, терапевтических подходов, эффективность лечения СД нельзя признать вполне удовлетворительной [4]. В первую очередь, это обусловлено развитием, даже в условиях адекватной инсулинотерапии, ранних и особенно поздних осложнений СД, таких как микро- и макроангиопатии [23]. Среди названных сосудистых осложнений, особое место занимает поражение почек, развивающееся у 40 - 45% больных, которое во многом определяет прогноз заболевания в целом [9, 28]. Согласно данным Шестаковой М.В. и Дедова И.И. [10] диабетическая нефропатия (ДН) возникает примерно через 10 - 15 лет от начала болезни и занимает одно из ведущих место среди причин высокой летальности.

Важно заметить, что многие текущие патофизиологические и патоморфологические изменения ДН прогрессирует постепенно. При этом ранние проявления поражения почек протекают бессимптомно, на субклиническом уровне, что определяет необходимость использования специальных диагностических подходов и методов их выявления.

Среди причинно-значимых факторов развития ДН большинством исследователей признается недостаточно контролируемая гипергликемия, частые эпизоды гипогликемии или чередование гипер- и гипогликемии, активация перикисного окисления липидов и протеинкиназы С, которая усиливает проницаемость сосудистой стенки и ускоряет ее склерозирование [6, 11, 17, 43, 44]. Важное значение из числа рассматриваемых факторов отводится наследственной предрасположенности, ввиду более частого развития ДН среди детей, у которых отец и мать страдают СД [17, 43]. Кроме того, ряд авторов предполагает более частое развитие ДН у больных с вероятным врожденным уменьшением числа функционирующих нефронов (на 20,0 – 25,0 %), а также вовлечением капилляров, базальной мембраны, обусловленном первичным нарушением белкового, липидного и углеводного видов обмена из-за полной или частичной недростаточности инсулина.

Среди факторов прогрессирования ДН исследователи выделяют также повышение HbA1c свыше 7 %, артериальную гипертензию, при регистрации АД > 130/80 мм.рт.ст., внутриклубочковую гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, курение, а также микроальбуминурию (МАУ) [3, 12, 30, 33, 39, 44].

Развитие диабетической микроангиопатии (ДМА), как правило, связывают с тяжелым течением заболевания и частыми декомпенсациями, длительностью течения болезни, поражением микроциркуляторного русла, выявляемое уже в момент манифестации СД [1, 2, 14, 33]. Согласно данным Томиной Н.А. [27], Воєгі D. [34], определяется прямая зависимость большей частоты регистрации сосудистых осложнений от возраста больного. В то же время А.С. Krolewski и соавт. [38], напротив, утверждают, что частота развития ДН с возрастом уменьшается. Кроме того, имеются указания на значение возраста, в котором произошла манифестация диабета. Так, исследования М.А. Ахунбаева и соавт. [1], свидетельствуют, что ДМА развивается обычно у подростков через 10 лет после дебюта болезни и через 5 лет среди лиц, которые заболели в среднем возрасте.

Патогенез ДН в детском и подростковом возрасте до настоящего времени признается недостаточно изученным и на сегодня представляет собой концепцию, которая предполагает участие многих факторов и взаимосвязанных между собой звеньев, прежде всего, генетических, иммунологических, метаболических, гемодинамических и др. [12, 30].

Заслуживает внимание обнаружение нескольких генов, кодирующих предрасположенность, либо устойчивость к развитию сосудистой патологии у пробаанда и определяющих особенности течения заболевания в целом. В частности, к ним относят структурный ген ангиотензиногена, ген сосудистого рецептора ангиотензиногена-2 [9]. Так, обнаружение полиморфной формы гена ACE определяет формирование ДН, а редко встречающиеся аллели *0101/*0102 в гаплотипах *0301 – *0102/0102 и *0401 – *0101/*0102 обуславливают развитие у детей микроангиопатии уже в начальном периоде болезни и быструю генерализацию процесса [1, 42].

Согласно современной концепции патогенеза СД, а также связанной с ней нефропатии, ведущую роль в их развитии играют аутоиммунные и иммунокомплексные механизмы [6, 35, 38]. Так, Балаболкиным

М.И. [3, 4] у детей, страдающих СД, обнаружены антитела к микросомам почки и к нефритогенному антигену FxIA. Кроме того, автором определены закономерности при изучении гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с различной степенью выраженности нефроангиопатии. В частности, установлено достоверное повышение уровня сывороточных IgG и IgM в дебюте заболевания с последующей тенденцией их к снижению по мере прогрессирования ДН [35]. В исследованиях Мамаева Г.Г. [20], отмечено снижение абсолютного количества В-лимфоцитов у детей с клиническими проявлениями ДН, в то время, как при длительном течении заболевания наблюдалось снижение количества Т- и В-клеток.

Согласно данным Мухина Н.Л. [21], Агеева Т.С. и соавт. [2], метаболическая теория патогенеза СД и, связанной с ним ДН, рассматривается как основная в генезе поражения почек и реализуется расстройствами липидного, белкового и углеводного видов обмена ввиду недостаточности инсулина. При этом, определяющее значение для вовлечения в процесс почек имеют нарушения обмена белков, гликопротеидов, протеингликанов и сиаловых кислот, которые ведут к потере отрицательного заряда базальной мембраны (БМ) капилляров клубочков, и, – как следствие, – появлению и нарастанию альбуминурии [29, 31].

Что касается повреждающего действия клубочкового аппарата и нарушения внутрисосудистой гемодинамики, то ряд исследователей [20, 30, 31], наряду с непосредственным влиянием гипергликемии, рассматривает активацию неферментативного гликозилирования белков почечной ткани полиоловым путем метаболизма глюкозы с последовательным накоплением токсических конечных продуктов, а также гиперлипидемию с избыточным отложением липидов в почечных структурах с сопутствующей пролиферацией мезангиальных клеток и чрезмерной продукцией внеклеточного матрикса. В дальнейшем, под воздействием, избыточно образующихся соединений липидов с глюкозамингликанами, происходит сопутствующее снижение зарядоселективности БМ [30, 31, 37].

Следует полагать, что описанные выше метаболические нарушения являются определяющими процессами в развитии расстройств внутрисосудистой гемодинамики, которые ведут к гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии, что вызывает повреждение структуры БМ и повышение ее проницаемости для белков [37]. Таким образом понятен, во-первых, – механизм развития альбуминурии, а вскоре и протеинурии, а, во-вторых, отмеченные выше отложения белков в мезангиуме увеличивают вероятность формирования склеротических изменений [20, 21].

Ряд авторов, не без основания, полагают, что именно повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, которое проявляется гиперренинеми-

ей, повышением активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови и стойкой артериальной гипертензией, является ключевым моментом в развитии нарушений внутрисосудистой гемодинамики и формировании ДН [20, 30, 45]. Наряду с упомянутыми метаболическими и гемодинамическими изменениями большое значение в формировании сосудистых осложнений почек, приобретают расстройства в системе гемостаза, среди которых Viberti G.C. [46] выделяет повышение синтеза тромбосана А2 и уровня В-тромбоглобулина, а также усиление агрегации тромбоцитов.

Кроме того, среди механизмов развития и прогрессирования ДН в последние годы большое внимание уделяется процессам, связанным с эндотелиальной дисфункцией и нарушением регуляции сосудистого тонуса [41]. Являясь инсулиннезависимыми, эндотелиальные клетки в условиях гипергликемии ведут к беспрепятственному проникновению в них глюкозы с последовательным нарушением их функции [30]. Синтезируемый в клетках сосудистого эндотелия гормон эндотелин-1 (ЭТ-1) вызывает вазоконстрикцию, повышая при этом периферическое сосудистое сопротивление, снижая почечный кровоток и уменьшая скорость клубочковой фильтрации [23, 41]. Наряду с этим ЭТ-1, являясь фактором регуляции пролиферации мезангиальных клеток, вызывает натрийурез и усиление пролиферации клеток почечных канальцев [18, 36]. Примечательно, что некоторыми исследователями поражение эндотелия микрососудов признается первичным в развитии микроангиопатий, однако их патогенетические механизмы изучены не достаточно и влияние производных эндотелина на формирование ДН до настоящего времени обсуждается [41]. Кроме синтеза гормоноподобных веществ, эндотелиоциты являются продуцентом фибронектина (ФН), который входит в состав экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и играет важную роль в прогрессировании почечного склероза [23].

Немаловажный интерес в расшифровке генеза ДН представляет оксид азота (NO) – свободный радикал, вызывающий эндотелизависимую вазодилатацию, ингибирующий агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [36]. Установлено, что при повреждении эндотелия синтез NO снижается под воздействием конститутивной синтазы оксида азота (кСОА). Кроме этого, гиперпродукция NO связана с активацией индуцибельной синтазы оксида азота (иСОА). Стимулирующий эффект на последнюю оказывают цитокины, продукция которых при СД, обнаруживается повышенной [9]. В условиях гипергликемии, дислипидемии, окислительного стресса и нарушенного цитокинового баланса система, регулирующая сосудистый тонус, претерпевает разнообразные сложные изменения, приводящие к преобладанию вазоконстрикции и, таким

образом, прогрессируют ДМА. В связи с этим, повышенный уровень NO у больных с проявлениями ангиопатии может нейтрализовать действие таких мощных вазоконстрикторных факторов, как эндотелин и тромбоксан, содержание которых у больных с СД существенно повышено [9]. Таким образом, при СД, ввиду многочисленных повреждающих факторов, эндотелий сосудов можно считать основным поражаемым органом - мишенью.

Следует также отметить, что основными морфологическими изменениями при ДН являются клеточная пролиферация эндотелия и утолщение базальной мембраны сосудов [3, 4].

С. Mogensen [42] выделил 5 стадий поражения почек при СД, отражающих этапы, последовательно сменяющих друг друга по мере прогрессирования процесса патологических, патоморфологических и клинических изменений. К ним относят: стадии гиперфилтрации, начальных структурных изменений почек, начинающейся ДН, выраженной ДН и уремии (почечной недостаточности).

Следует заметить, что первые три стадии ДН при традиционном обследовании не диагностируются. Однако, в случаях своевременной ранней диагностики и соответствующей терапии, эти стадии являются обратимыми. В то же время появление протеинурии свидетельствует о глубоком и необратимом поражении почек [10, 16].

Современная лабораторная диагностика ДН включает выявление критериев повреждения клубочков, распознавание признаков канальцевой дисфункции и изучение общих маркеров микроангиосклерозов СД [5].

Согласно данным Башарова Н.Г. и соавт. [5], важным и единственным диагностическим маркером повреждения клубочков при СД является микропротеинурия. Обнаружение ее у больных при физической нагрузке, по данным авторов, следует считать первым тревожным симптомом, который соответствует III стадии ДН.

В качестве диагностики канальцевой дисфункции оценивается величина экскреции с мочой низкомолекулярных белков (в2-микроглобулина, лизоцима, ретинолсвязывающего белка). Их повышенная экскреция с мочой позволяет констатировать нарушение канальцевой функции нефрона [5, 29].

Наиболее чувствительными лабораторными методами ранней диагностики канальцевых дисфункций при ДН считают повышенную экскрецию с мочой ферментов, локализованных в плазматических мембранах, лизосомах или цитозоле клеток проксимальных канальцев: g-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминопептидазы, b-глюкуронидазы и особенно N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы (НАГ) [29, 33]. Имея высокую молекулярную массу, эти ферменты не в состоянии фильтроваться через неповрежденный почечный

фильтр и, следовательно, повышение их содержания в моче, при отсутствии протеинурии, следует рассматривать как маркер повреждения канальцевого аппарата [24, 30].

В настоящее время вопрос о диагностической значимости определения НАГ в моче больных СД является дискуссионным. Так, Ж.Д. Семидоцкая и Е.А. Красовская [24],

Г.Г. Никулина и соавт. [19], выявили высокое содержание этого фермента в моче, которое коррелировало со степенью микропротеинурии, что позволило авторам отнести НАГ к ферментам - предшественникам развития ДН. В то же время Башарова Н.Г. и соавт. [19], Галенюк В.А. и Жук Е.А. [7], рассматривают высокую активность канальцевых ферментов в моче у больных СД как временную, „шоковую” реакцию канальцев на декомпенсацию заболевания. Естественно, что необходимо дальнейшее изучение диагностической значимости и роли ферментурии при СД.

Ж.Д. Семидоцкая и Л.П. Перерва [25], изучая функциональное состояние эпителия путем оценки содержания ЭТ-1 в плазме крови, а фибронектина (ФН) в плазме крови и в моче, установили, что ЭТ-1 инициирует фиброгенез почечной ткани, а прямая корреляционная связь между уровнем ФН в крови и в моче свидетельствует о повреждении почечных структур уже на микроальбуминурической стадии.

Кроме того, исследования проведенные М.В. Пермитиной, Ю.В. Белоусовым [23], в которой изучали состояние внутривисцеральной гемодинамики, показали целесообразность использования ультразвукового метода исследования органа для уточнения стадии ДН.

С целью определения частоты регистрации и характера функционального состояния канальцевого аппарата почек, в условиях областной детской клинической больницы г. Донецка нами обследовано 45 детей, страдающих СД I типа. Для изучения состояния канальцевых структур почек у детей определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) и экскрецию с мочой ферментов: N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы (НАГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Проведенное исследование показало, что у пациентов, особенно с трудноконтролируемым течением заболевания, имеет место нарушение канальцевой функции в виде повышения уровня МАУ, а также содержания НАГ и ЩФ, что позволяет таким больным определить в группу риска, угрожаемую по развитию диабетической нефропатии и своевременно обозначить тактику терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунбаев М.И., Калинин А.П. и др. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей и диабетическая стопа. - Бишкек, 1970. - 187 с.

2. Агеева Т.С., Воронова С.А. и др. Состояние микро-

- циркуляторного русла у больных атеросклерозом и сахарным диабетом // Тез. Всерос. конф. по проблемам атеросклероза, посвященной 100-летию со дня рождения А.Л. Мясникова. - М. 1999. - с 77
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М., 1994 - 112 с.
 4. Балаболкин М.И. „Диабетология”. М.: Медицина, 2000. - 672 с.
 5. Башарова Н.Г., Шапиро С.Б. и др. // Клин. лаб. диагн. 1994. - №2. - С.25.
 6. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. - 1999. - Т. 3, № 4. - С. 23 - 27.
 7. Галенюк В.А., Жук Е.А. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. - М., 1996. - С.42.
 8. Давыденкова Е.Ф., Либерман И.С. - Генетика сахарного диабета. - Л., 1998. - 432 с.
 9. Дедов И.И. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. - М., 1996 - С. 5.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М., 2000. - 240 с.
 11. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия // Нефрология. - 2000. - Т.4, №4. - С.81 - 82
 12. Ефимов А.С. Диабетическая нефропатия.-2-е изд.- М., 1989. - 288 с.
 13. Ефимов Ф.С., Соколов К.Л., Рыбченко Ю.Б. Сахарный диабет и сердце // Мистецтво лікування. - 2005. - №4. - С. 44 - 49
 14. Зефирова Г.С. Роль семейного врача в диагностике и лечении сахарного диабета // Врач. - 1993.- №11. - С. 30 - 34.
 15. Князев Ю.А. и др. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. - М., 1996 - С. 57.
 16. Кулешов Е.В., Кулешов С.Е. Сахарный диабет и хирургические заболевания. - М., 1996 - 214 с.
 17. Нефрология. Руководство для врачей / Под редакцией И. Е. Тареевой. - М., Медицина, 2000. - 688 с.
 18. Никула Т.Д., Мойсеенко В.О., Карамзина О.М. та ін. Фактори ризику прогресування діабетичної нефропатії. - 2001. - Т6. - С. 78 - 81.
 19. Нікуліна Г.Г. Король Л.В., Мигаль Л.А. Ферменти маркери патології клітинних мембран при захворюванні нирок // Український журнал нефрології та діалізу. - 2004. - № 1. - С. 30 - 33.
 20. Мамаева Г.Г. Диабетическая нефроангиопатия (диагностика, клиника и лечение с использованием программного введения инсулина): автореф. дис. докт. мед. наук. - М., 1986.
 21. Мухина Н.Л., Сура В.В. Диабетическая нефропатия. - В кн. Нефрология / Под ред. И. Е. Тареева. Т. 2. - М. Медицина, 1995. - С. 35 - 77.
 22. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. - 1999. - Т2. - 576 с.
 23. М.В. Пермитина, Ю.В. Белоусов, В.А. Воробьев и др. Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков // Эхография. - 2003. - Т. 4, - №2, - С. 159 - 164.
 24. Ж.Д. Семидоцкая и Е.А. Красовская. К вопросу о канальцевых дисфункциях // Український журнал нефрології та діалізу. - 2004. - №2. - С. 15 - 17.
 25. Ж.Д. Семидоцкая, Л.П. Перерва. Диабетическая нефропатия: патогенез, клиника, прогноз // Международный медицинский журнал. - 2004. №2. - С. 99 - 102 .
 26. Сура В.В., Борисов И.А., Гордеев А.В., Камаева О.И. О факторах прогрессирования патологии почек и принципиальных возможностях воздействия на них // Тер. Архив. - 1998. - № 12. - С. 5 - 8.
 27. Томилиной Н.А. Диабетическая нефропатия (диагностика, клиническое течение, подходы к лечению // Практическая нефрология - 1998. - С. 4 - 15.
 28. Тронько М.Д., Чернобров А.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні // Здоров'я України. - 2005. - №18. - вып. 127. - С.15.
 29. Шапиро С.Б. Функциональные нагрузочные тесты с исследованием протеинурии в компьютерной системе диагностики заболеваний почек: Дис. д-ра мед. наук. - М., 1989.
 30. Шестакова М.В. Ранняя диагностика диабетической нефропатии: Дис. ... канд. мед. наук.- М., 1991.
 31. Шестакова М.В., Дедов И.И. и др. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. - М., 1996 - С. 112.
 32. Шестакова М.В., Дедов И. И. Современные подходы к профилактике и лечению диабетической нефропатии // Тер. Архив. - 1994. - №8. - С. 75 - 78.
 33. Шубина О.И. К вопросу диагностики и лечения диабетической микроангиопатии (клинико - морфологической исследования): Автореф. дис. докт. мед. наук. - М., 1992.
 34. Boeri D et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subject // Diabetol.- 1998.- vol. 34, №1. - P. 121- 124
 35. Christiansen C.K., Mogensen C.E. // Diabet. Med. - 1984. - P. 64 - 78
 36. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // Diabetol. - 1999. - Vol. - 42. - P.1389 - 1394
 37. Hostetter T.H., Renke H.G., Brenner B.M. The case for intravental hypertention in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies// Amer. J. Med.- 1996. - Vol. 72. - P. 375 - 380.
 38. Krolewski A.S., Warram J.H, Randl L.I., Kahn C.R. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications // N. Engl. J. Med. - 1987.- Vol. 317, № 22. - P. 1390 - 1398
 39. Koide H., Nakamura T., Ebihara I., Fukui M. Endothelins in diabetic kidneys // Kidney.Int. - 1999. - Vol. 48, №51. - P. 45 - 59.
 40. Lee Y.J., Shin S.J., Tsai J.H. Increased urinary endothelin-1 like immunoreactivity in NIDDM patients with albuminuria / Diabetes Care. - 1999.- №17. - P. 263 - 266.
 41. Levin E.R. Endotelins, mechanism of disease // N. Engl. J.Med.- 1999.-Vol. 333. - P. 356-363.
 42. Mogensen C.E., Christen C., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes.-1983.- Vol. - 32. - P. 64 - 78.
 43. Ritz E, Der-Cherng Tamg Renal disease in type 2 diabetes // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - №16. - P. 11 - 18.
 44. Trevisan R., Vedovato M., Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. -№ 13. - P. 3 - 5.
 45. Van Dyk DJ, Erman A, Erman T, Chen-Gal B, Sulkes J, Boner G. Increased serum angiotensin converting enzyme activity in type I insulin-dependent diabetes mellitus: its relation to metabolic control and diabetic complications. Eur J Clin Invest. 1994; 24:463-467.
 46. Viberti G.C. Diabetic nephropathy: clinical and experimental aspects / In: Current status of prevention and treatment of diabetic complication. Ed by Sakamoto N. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. - 1990. - P. 108 - 115
 47. Wolf G., Ziyaden F. N. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy // Kidney Int. - 1999. - vol. - 56 - P.393 - 465.