

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОГНОЗ

Профессор Ж.Д. СЕМИДОЦКАЯ, Л.А. ПЕРЕРВА

Харьковский государственный медицинский университет

Показано современное состояние проблемы развития диабетической нефропатии. Установлено иницирующее влияние эндотелина-1 в крови больных на процессы гломерулосклероза и сделано заключение, что этот показатель является маркером, позволяющим судить об активности патологического процесса в почках на ранних его стадиях.

Сахарный диабет (СД) в последние годы становится все более распространенным заболеванием, приобретая масштабы «глобальной эпидемии» [1]. Заболевание поражает все более молодые слои населения [2], приводя к инвалидности трудоспособного населения и нанося огромный экономический ущерб. Наиболее опасным поражением почек при СД, во многом определяющим прогноз заболевания в целом, является диабетическая нефропатия (ДН), с одинаковой частотой осложняющая течение как инсулинзависимого, так и инсулиннезависимого СД, и развивающаяся у 40–45% больных [3]. ДН становится все более серьезной социально-экономической проблемой, что определяет исключительную важность фундаментальных и прикладных исследований, целью которых является разработка эффективных методов и средств ранней (на доклинической стадии) диагностики, профилактики развития, а также лечения этого грозного осложнения СД.

Поражения почек при СД встречаются в виде: а) специфического поражения почек — ДН (диффузный гломерулосклероз; узелковый гломерулосклероз, или синдром Киммельстиля — Уилсона); б) неспецифических поражений почек — бактериурия, пиелонефрит, карбункул почки, апостематозный нефрит, абсцесс почки, туберкулез почки, некротический папиллит, или папиллярный некроз. Основной патологией почек, приводящей к хронической почечной недостаточности (ХПН) и смерти от уремии, является диабетический гломерулосклероз, сочетающийся с некротическим папиллитом, пиелонефритом. Коварство этого осложнения СД состоит в том, что оно развивается постепенно и долгое время остается незамеченным, так как на начальных стадиях не вызывает дискомфорта. А на поздних стадиях, когда наличие ДН уже не вызывает сомнений, предотвратить дальнейшее ее прогрессирование крайне сложно, а зачастую и невозможно [4].

Данные о частоте ДН у больных СД довольно разноречивы, что связано с различными обследованными контингентами больных и различными методами исследования. Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности СД. По данным клиники Steeno в Копенгагене (Дания), выявляемость ДН у больных СД I типа с длительностью диабета до 10 лет составляет 5–6%, до 20 лет — 25–30%, до 30 лет — 35–40%. При длительности заболевания более 30–35 лет, если ДН еще не развилась, вероятность

ее возникновения крайне мала (не превышает 1% новых случаев в год). Максимальный пик развития ДН приходится на сроки от 15 до 20 лет течения СД. Частота развития ДН при СД I типа зависит также и от возраста, в котором дебютировал СД. Если СД возникает в пубертатном возрасте, от 15 до 20 лет, частота развития ДН максимальна — 44–45%, при начале заболевания после 20 лет она снижается до 30–35% и не превышает нескольких процентов при дебюте заболевания после 35 лет [5].

ДН прогрессирует постепенно, проходя в своем развитии ряд патогенетических стадий, причем ранние проявления поражения почек протекают бессимптомно, субклинически и требуют применения специальных диагностических подходов для выявления. Клинические признаки ДН отмечаются при гибели большого количества нефронов, при склерозе 50–75% клубочков [6].

ДН проходит в своем развитии несколько стадий (по С.Е. Mogensen, 1983):

1. Гиперфункция — гиперфльтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, альбуминурия меньше 30 мг/сут. Наблюдается в дебюте СД.

2. Начальные структурные изменения почек — утолщение базальной мембраны капилляров, экспансия мезангиума, гиперфльтрация, альбуминурия меньше 30 мг/сут. Длительность СД больше 2, но менее 5 лет.

3. Начинаясь ДН — микроальбуминурия от 30 до 300 мг/сут, нормальная или умеренно повышенная скорость клубочковой фильтрации. Длительность СД больше 5 лет.

4. Выраженная ДН — протеинурия, артериальная гипертония, снижение скорости клубочковой фильтрации, склероз 50–75% клубочков. Длительность СД больше 10–15 лет.

5. Уремия — скорость клубочковой фильтрации меньше 10 мл/мин, тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз. Длительность СД больше 15–20 лет.

Первые три стадии ДН являются доклиническими и протекают без клинической симптоматики. У 25–30% больных диабетом моложе 21 года микроальбуминурия развивается в течение 14 лет от начала заболевания, в редких случаях — в первые 5 лет. Плохой диабетический контроль в течение первых 5 лет заболевания значительно увеличивает риск развития нефропатии. При тщательном контроле гликемии и нормализации внутривисочечной гемодинамики

и объема почек, что может быть достигнуто при длительном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), возможны стабилизация и замедление прогрессирования нефропатии. Появление же протеинурии указывает на значительный деструктивный процесс в почках, при котором около 50–75% клубочков уже склерозировано, а морфологические и функциональные изменения приняли необратимый характер. Показано, что с этого времени (появление протеинурии) скорость клубочковой фильтрации прогрессивно снижается со скоростью 1 мл/мин в месяц или около 10 мл/мин в год, что приводит к конечной стадии почечной недостаточности через 7–10 лет с момента появления протеинурии. На стадии клинического проявления нефропатии практически не удается никакими терапевтическими вмешательствами замедлить прогрессирование нефропатии и время наступления ее уремической стадии [7].

Морфологические изменения в клубочках при ДН сходны при обоих типах СД [8]. Однако если при СД I типа протеинурия появляется поздно, а за этим быстро следует прогрессирующее снижение функции почек, то при СД II типа изменения в моче появляются рано, но в дальнейшем поражение почек прогрессирует медленно. Прогноз для больных СД II типа зависит от состояния сердечно-сосудистой системы. У 2/3 больных СД I типа с нефропатией развивается ХПН, остальные умирают от поражения сердечно-сосудистой системы [9]. При СД II типа наблюдается обратная зависимость: хотя прогрессирование нефропатии при СД II типа идет быстрее, иногда в первые 5 лет болезни, но только 3% больных умирают от почечной недостаточности [9].

Стойкая протеинурия при СД I типа появляется в среднем через 15,6 года после выявления СД, начальные проявления ХПН — через 16,9 года и терминальная стадия почечной недостаточности — через 19,7 года, т.е. срок от появления стойкой протеинурии до развития начальной ХПН составляет в среднем 1,7 года (0,2–4 года), срок от начальных проявлений ХПН до развития терминальной стадии ХПН составляет в среднем 3,2 года (1–5 лет) [10]. При СД II типа протеинурию обнаруживают часто уже при установлении диагноза СД.

Основу патоморфологических изменений при ДН составляют, как и в других сосудистых бассейнах, клеточная пролиферация эндотелия и утолщение базальной мембраны. Наиболее распространенной концепцией патогенеза поражения почек при СД является метаболическая теория, согласно которой все варианты поражений при СД, в том числе и сосудов, их базальной мембраны, связаны с первичным расстройством липидного, белкового и углеводного обмена вследствие полной или частичной недостаточности инсулина. Другим механизмом патогенеза диабетического гломерулосклероза являются первичные биохимические изменения базальных мембран нефрона, в первую очередь — нарушение обмена белков. Нарушается обмен гликопротеидов, протеогликанов и сиаловых кислот [11], что приводит к потере отрицательного заряда БМК и, как следствие, к усилению альбуминурии.

Большое значение придается наследственной предрасположенности, что особенно относится к инсулинзависимому диабету, развитие которого контролируется генами основного комплекса гистосовместимости [11].

Пусковым фактором в развитии ДН является гипергликемия, оказывающая повреждающее действие на сосуды клубочков как прямо, так и через активацию некоторых биохимических процессов (неферментное гликозилирование белков почечной ткани, полиоловый путь метаболизма глюкозы). Доказана прямая зависимость темпов развития ДН от уровня нарушения углеводного обмена у больных инсулинзависимым СД. В настоящее время большое значение в патогенезе ДН придается эндотелиальной дисфункции. Известно, что эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми, поэтому в условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая нарушение их функции в результате патологических метаболических сдвигов.

Почки более других органов зависят от функционального состояния эндотелия в связи с наличием огромного пула эндотелиальных клеток, которые являются первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов. Синтезируемый в клетках сосудистого эндотелия гормон эндотелин-1 (ЭТ-1) осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, ЭТ-1 является фактором регуляции сократимости и пролиферации мезангиальных клеток, вызывает натрийурез, усиливает пролиферацию клеток почечных канальцев. Поражение эндотелия микрососудов многими авторами признается первичным в развитии микроангиопатий, однако патогенетические механизмы изучены недостаточно и роль производных эндотелия в развитии ДН до сих пор оспаривается [12].

Помимо гормоноподобных веществ эндотелиальные клетки продуцируют и гликопротеины, в частности фибронектин (ФН), входящий в состав экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и играющий важную роль в прогрессировании почечного склероза. Несмотря на это очень мало публикаций посвящено оценке содержания ФН при соматической патологии. Еще менее изучена экскреция ФН с мочой. Несмотря на возрастающий интерес к изучению ФН при патологии почек, его роль до настоящего времени окончательно не определена, и исследования в этом направлении, возможно, позволят установить его диагностическое и прогностическое значение.

Таким образом, эндотелий сосудов можно назвать основным органом-мишенью, страдающим при СД, поскольку многочисленные метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия), гемодинамические (системная и внутриорганная гипертензия) и иммунологические факторы, характеризующие развитие СД, способны непосредственно повреждать эндоте-

лиальные клетки сосудов. При повреждении и выбрасывании в кровоток биологически активных веществ эндотелий сосудов уже сам выступает в роли продуцента патогенных факторов, способствующих развитию и прогрессированию диабетических микроангиопатий.

Обсуждается вопрос о взаимосвязи и взаимном влиянии таких факторов эндотелия, как ЭТ-1 и ФН. Данные литературы свидетельствуют о том, что ЭТ-1 способен стимулировать фиброгенез почечной ткани, повышая продукцию ФН и отложение его в экстрацеллюлярном матриксе вследствие активации макрофагов, цитокинов и факторов роста. Наряду с этим, по данным различных авторов, гипергликемия задерживает репликацию, вызывает рост погибших эндотелиальных клеток и приводит к увеличению синтеза ФН в экстрацеллюлярном матриксе [12].

Учитывая разноречивые данные многих авторов о роли ЭТ-1 и ФН при СД, неисследованность связи между эндотелиальной дисфункцией и развитием ДН, недостаточную изученность взаимного влияния ЭТ-1 и ФН друг на друга и на процессы фиброза в почке, мы предприняли попытку расширить представление об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании ДН.

С целью улучшения качества диагностики и прогнозирования течения ДН нами были обследованы 63 больных СД I типа в возрасте от 21 года до 64 лет с различными стадиями ДН. Контрольную группу составили 8 здоровых лиц. Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивали по содержанию ЭТ-1 в плазме крови и ФН в плазме крови и моче. Количественное определение ЭТ-1 проводили иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы «Amersham» (Великобритания), ФН — при помощи иммуноферментного набора для определения ФН (Москва, Россия). Кроме того, у больных исследовали глюкозу крови, суточную потерю белка, клубочковую фильтрацию, белковый и липидный спектр крови, электролиты крови.

Мы считали целесообразным распределить больных по группам в зависимости от стадии ДН и по подгруппам в зависимости от концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови.

Проведенные исследования показали, что уровень ЭТ-1 в плазме крови больных в среднем был достоверно выше ($5,48 \pm 0,07$ пг/мл), чем в контрольной группе ($3,76 \pm 0,44$ пг/мл, $p < 0,01$). Наиболее высокий уровень ЭТ-1 определялся в группе больных без ДН ($7,6 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,05$) и был значимо выше, чем у здоровых лиц ($3,76 \pm 0,44$ пг/мл, $p < 0,05$), на 2-й стадии ДН уровень ЭТ-1 несколько снижался по сравнению с группой больных без ДН, но все же оставался высоким и в среднем составлял $5,86 \pm 1,2$ пг/мл. По мере прогрессирования ДН уровень ЭТ-1 снижался, составляя $5,27 \pm 0,2$ пг/мл на 3-й стадии и $5,61 \pm 0,2$ пг/мл — на 4-й стадии ДН, при этом достоверно превышая показатели контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). На 5-й стадии ДН определялся самый низкий уровень ЭТ-1 среди всех групп больных СД, он составлял $4,46 \pm 0,3$ пг/мл, недостоверно отличаясь от показателей контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, значения ЭТ-1 были наиболее высокими на начальных стадиях ДН и снижались по мере прогрессирования заболевания, что позволяет предположить ведущую роль данного вазоактивного фактора эндотелия в инициации патологических процессов, впоследствии ведущих к гломерулосклерозу.

Больные с 3, 4 и 5-й стадиями ДН были разделены нами на две подгруппы по высокому и низкому уровню ЭТ-1 в сыворотке крови. При сравнении полученных результатов в подгруппах больных с высокими цифрами ЭТ-1 был отмечен более молодой возраст больных и более ранний дебют СД, чем в подгруппах с низкими значениями ЭТ-1.

Уровень ФН в плазме крови больных СД в среднем был достоверно ниже ($367 \pm 2,8$ мкг/мл), чем в контрольной группе (695 ± 66 мкг/мл, $p < 0,05$). В группе больных СД без клинических признаков ДН уровень ФН крови составил 379 ± 42 мкг/мл ($p < 0,01$), на 2-й стадии ДН он был самым низким и равнялся 250 ± 29 мкг/мл ($p < 0,001$). По мере прогрессирования ДН уровень ФН крови нарастал и достигал максимальных значений на 4-й стадии ДН ($391 \pm 8,7$ нг/мл, $p < 0,001$), не превышая, однако, показателей контрольной группы и достоверно отличаясь от них. На 5-й стадии ДН уровень ФН крови составил 365 ± 11 мкг/мл ($p < 0,001$), что было несколько ниже, чем у больных с 4-й стадией ДН, и достоверных различий между этими стадиями выявлено не было.

Больные с 3, 4 и 5-й стадиями ДН были разделены нами на две подгруппы, соответствующие подгруппам с высоким и низким уровнем ЭТ-1 в сыворотке крови. Высоким значениям ЭТ-1 соответствовали повышенные значения ФН крови, что подтверждает данные литературы о стимулирующем влиянии ЭТ-1 на фиброгенез. На 5-й стадии ДН различия в уровнях ФН крови в этих двух подгруппах исчезали, что, возможно, было связано с уменьшением концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови на конечной стадии ДН и включением других факторов, влияющих на фиброгенез (артериальная гипертензия, интоксикация при ХПН).

Наряду с ЭТ-1 и ФН крови у 21 больного с разными стадиями ДН определяли уровень ФН в суточной моче. У больных со 2-й стадией ДН он составил 60 ± 0 нг/мл; на 3-й — равнялся 322 ± 115 нг/мл; на 4-й — 275 ± 14 нг/мл; на 5-й — 2345 ± 940 нг/мл. Таким образом, по результатам исследования, у больных СД уровень ФН крови ниже, чем в контрольной группе. На наш взгляд, это может быть связано с токсическим воздействием гипергликемии (у всех обследованных компенсация углеводного обмена была неудовлетворительной) на клетки-продуценты (эндотелиоциты, эпителиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки) плазменного ФН. Концентрация ФН в суточной моче нарастала с усугублением тяжести ДН от 60 нг/мл на 2-й стадии ДН до 2345 нг/мл на 5-й. Возможно, это связано с тем, что ФН, экскретируемый в повышенном количестве с мочой, имеет почечное происхождение и отражает выраженность фиброгенеза в почках.

Были установлены обратные корреляционные связи между уровнем ЭТ-1 и возрастом больных

($r = -0,93$, $p < 0,001$), длительностью СД ($r = -0,36$, $p < 0,05$), возрастом, в котором манифестировал СД ($r = -0,59$, $p < 0,05$), свидетельствующие о тесной зависимости степени эндотелиального повреждения от выраженности и длительности воздействия метаболических нарушений, имеющих место при СД. Полученные результаты подтверждают данные литературы о токсическом воздействии гипергликемии на эндотелиальную клетку.

Обратная корреляционная зависимость между ЭТ-1 и креатинином крови ($r = -0,58$, $p < 0,001$), а также мочевиной крови ($r = -0,55$, $p < 0,001$) свидетельствует об участии ЭТ-1 в инициации патологических механизмов, повреждающих базальную мембрану клубочков, которая становится более проницаемой не только для молекул белков, но и для цитокинов и факторов роста, способных стимулировать фиброгенез и фибропластическую трансдифференциацию *in situ*. Прямые корреляционные связи средней силы между ФН крови и возрастом больных ($r = +0,62$, $p < 0,05$), ФН крови и длительностью СД ($r = +0,58$, $p < 0,05$), имеющие место на начальной стадии заболевания, подтверждают возможность использования ФН крови как маркера в прогнозировании течения ДН. Прямая корреляционная связь средней силы между ФН крови и уровнем гликемии ($r = +0,48$, $p < 0,001$), выявленная у всех обследованных, свидетельствует о непосредственном влиянии глюкозотоксичности на фиброгенез. На 4-й и 5-й стадиях ДН роль плаз-

менного ФН в прогрессировании гломерулосклероза нивелируется влиянием других факторов (артериальная гипертензия и пр.), о чем свидетельствует отсутствие корреляционной зависимости между ФН крови и уровнем протеинурии, содержанием азотистых шлаков. Обратная корреляционная зависимость существует между ЭТ-1 и ФН крови на 2, 3 и 4-й стадиях ДН, что подтверждает наше предположение о том, что ЭТ-1 инициирует патологический процесс, влияя на пролиферацию мезангиальных клеток и фиброгенез почечной ткани. Прямые корреляционные связи, выявленные между ФН крови и ФН мочи у всех обследованных, наиболее сильные на 3-й ($r = +0,98$, $p < 0,001$) и 5-й ($r = +0,68$, $p < 0,01$) стадиях заболевания, по нашему мнению, указывают на повреждение почечных структур уже на 3-й (микроальбуминурической) стадии ДН.

Основываясь на полученных данных, мы полагаем, что ЭТ-1 крови и ФН крови и мочи являются маркерами, отражающими скорость прогрессирования ДН еще на ранних ее стадиях. Определение этих показателей наряду с использованием рутинных тестов для диагностики состояния организма больных СД при развитии данного патологического процесса значительно расширит представление врача об их состоянии. При этом снижение показателей ЭТ-1 крови и нарастание экскреции ФН с мочой являются прогностически неблагоприятными признаками, свидетельствующими об ускорении темпов развития патологического процесса.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.— М.: Универсум Паблишинг, 2000.— 239 с.
2. Фактори ризику прогресування діабетичної нефропатії / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.М. Кармазіна та ін. // Акт. пробл. нефрології.— 2001.— № 6.— С. 78–81.
3. Pirig Л.А. Вторинні нефропатії — поняття, клініко-прикладні аспекти // Там же.— С. 34–35.
4. Перебіг діабетичної нефропатії в умовах терапії енамом і фрагміном / Ж.Д. Семидотська, І.О. Чернякова, Л.А. Перєрва та ін. // Там же.— С. 86–89.
5. Endothelins in diabetic kidneys / H. Koide, T. Nakamura, I. Ebihara, M. Fukui // *Kidney. Int.*— 1999.— Vol. 48 (51).— S45–S49.
6. Таран А.І. Ураження нирок при цукровому діабеті // Акт. пробл. нефрології.— 2001.— № 6.— С. 42.
7. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // *Diabetol.*— 1999.— Vol. 42.— P. 1389–1394.
8. Lee Y.J., Shin S.J., Tsai J.H. Increased urinary endothelin-1 like immunoreactivity in NIDDM patients with albuminuria // *Diabetes Care.*— 1998.— Vol. 17.— P. 263–266.
9. Lorenzi M., Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus // *Diabetes.*— 2001.— Vol. 40.— P. 653–659.
10. Factors affecting chronic renal failure progression: Results from a multicenter trial. The Northern Italian Cooperative Study Group / F. Locatelli, D. Alberti, G. Graziani et al. // *Miner Electrolyte Metab.*— 1998.— Vol. 18.— P. 295–302.
11. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations / A. Lerman, F.L.Jr. Hildebrand, L.L. Aarhus, J.C.Jr Burnett // *Circulation.*— 1999.— Vol. 83.— P. 1808–1814.
12. Levin E.R. Endotelins, mechanism of disease // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 333.— P. 356–363.

Поступила 02.03.2004

DIABETIC NEPHROPATHY: PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, PROGNOSIS

Zh.D. Semidotskaya, L.A. Pererva

Summary

Modern state of the problem of diabetic nephropathy development is described. Initiating influence of endothelin-1 in the blood of the patients on glomerulosclerosis processes was established. The authors conclude that this parameter is a marker which allows to evaluate the severity of the pathological process in the kidneys at the early stages.