

Клинико-лабораторные особенности ранних стадий диабетической нефропатии

В статье описаны признаки ранних нарушений почечных функций в 5 группах больных с сахарным диабетом I и II типа, хроническим гломерулонефритом, поликистозом и первичным пиелонефритом. Ключевые слова: диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность, канальцевые дисфункции.

Диабетическая нефропатия (ДН) уже давно заняла одно из ведущих мест среди причин развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако, несмотря на это, особенности ее развития, профилактика и лечение остаются предметом интенсивных исследований [3,5,7].

Известно, что длительное время ДН протекает скрытно, а появление первых клинических признаков поражения почек свидетельствует о наступлении грубых и необратимых изменений почечной ткани. Наличие стойкой протеинурии уже соответствует глубоким нарушениям в структуре клубочка, канальцев и интерстиция [14]. С момента появления ДН почечная функция начинает меняться, при этом после кратковременного повышения наблюдается падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 1 мл/мин в месяц [15], а возрастание альбуминурии достигает 2500 мкг/мин/год [12].

Хотя выявленные многими авторами ранние, доклинические стадии ДН характеризуются определенными гемодинамическими и морфологическими изменениями в почках, однако данные об их связи с системными расстройствами и клиническими проявлениями противоречивы.

Так, нестойкая следовая протеинурия (появление микроальбуминурии) в 20 раз увеличивает риск развития выраженной ДН [11], возрастание альбуминурии составляет 10-30% в год, что в сочетании с гипергликемией ведет к артериальной гипертензии [8,9], вовлекающей в порочный круг и другие системы.

На ранних стадиях ДН наблюдается повышенный распад эндогенного белка, снижается его синтез. Это сопровождается образованием гликопротеидов, способствующих утолщению базальной мембраны, и альфа-макроглобулина, блокирующего лейкоцитарные протеазы. В результате нарушения жирового обмена происходит повышенное образование кетоновых тел – ацетона, ацетоуксусной и оксимасляной кислот, накопление которых вызывает ацидоз у части больных [4,9].

Нарушается минеральный обмен – при нейтрализации кислых продуктов выделяется повышенное количество натрия. В результате деструкции клеток, а так же нарушения осмотических условий, клетки теряют калий, что ведет к изменениям мышечной функции, особенно мышцы сердца [13].

Дефицит эндогенного инсулина активизирует липолиз, замедляется липогенез, что ведет к гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, создающих благоприятные условия для прогрессирования атеросклероза с поражением крупных артерий и нарушением периферического кровообращения [6,10].

Таким образом, сахарный диабет уже в ранних стадиях своего развития сопровождается серьезными изменениями в организме больных, однако их роль

в прогрессировании почечного заболевания и возможность коррекции остаются исследованными недостаточно.

Вышеуказанные причины побудили нас провести сравнительное исследование клинико-лабораторных проявлений ряда нефрологических заболеваний на разных этапах функциональных расстройств, в том числе сахарного диабета в начальных и выраженных стадиях ДН. В этой работе сделана попытка определить наиболее значимые клинические и лабораторные признаки, указывающие на ранее прогрессирование ДН и возможность воздействия на них с целью профилактики диабетического нефросклероза.

Материал и методы исследования

В основу работы положен клинический материал и данные лабораторных исследований 149 больных, находившихся на стационарном лечении в отделениях нефрологии 4-й городской клинической больницы г.Минска в период 1998-2003 гг. Распределение больных по группам в зависимости от заболевания, возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1 Общая характеристика исследованных больных

Группы больных	Общее число	Пол		Возраст		
		Муж.	Жен.	17-25	26-35	36-50
1. Сахарный диабет I типа:	47	22	25	24	19	4
без признаков ДН	23	9	14	10	10	3
с признаками ДН	12	6	6	7	4	1
с ХПН	12	7	5	7	5	-
2. Сахарный диабет II типа:	18	7	11	-	2	16
с признаками ДН без ХПН	11	5	6	-	2	9
с ХПН	7	2	5	-	-	7
3. Хронический гломерулонефрит:	52	28	24	15	30	7
латентная форма без ХПН	12	5	7	3	7	2
смешанная форма без ХПН	11	7	4	3	8	-
нефротическая форма без ХПН	10	4	6	4	4	2
смешанная форма с ХПН	19	12	7	5	11	3
4. Поликистоз почек:	15	10	5	-	5	10
без ХПН	7	5	2	-	3	4
с ХПН	8	5	3	-	2	6
5. Первичный хронический пиелонефрит:	17	10	7	1	11	5
без ХПН	9	6	3	1	5	3
с ХПН	8	4	4	-	6	2
Всего:	149	77	72	40	67	42

47 больных с сахарным диабетом I типа составили основную группу. При этом, накануне госпитализации, у 23 из них изменений в моче не было или они носили спорадический и минимальный характер в виде микроальбуминурии. У других 12 была стойкая протеинурия до 6 г/сутки. Наконец, в третьей подгруппе, наряду со стойкой и длительной протеинурией, имелись признаки ранних стадий ХПН. Возраст больных колебался от 17 до 44 лет. Мужчин было 22, женщин – 25.

Из 18 больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (II тип) и диабетической нефропатией у 11 отсутствовали функциональные почечные расстройства, а у 7 были признаки ХПН. Эту группу представляли 7 мужчин и 11 женщин, в основном, пожилого возраста.

Больные с хроническим гломерулонефритом были разделены на четыре подгруппы, в зависимости от клинической формы и наличия ХПН. Эти

заболевания встречались с одинаковой частотой у мужчин и женщин, и были свойственны лицам молодого возраста – до 35 лет.

Поликистозная болезнь почек, напротив, чаще отмечена у лиц мужского пола в возрасте 36-50 лет, а первичный пиелонефрит – у мужчин в возрасте до 35 лет.

Для оценки состояния больных исследовались общеклинические анализы мочи и крови, определялась суточная протеинурия и глюкозурия, кроме обычного биохимического анализа крови рассчитывалась СКФ по эндогенному креатинину с расчетом минутного диуреза из суточного объема мочи. Ультразвуковое исследование почек проводили скенером «Сонолайн» с конвексным датчиком 3,5 мгц, позволившим определять биометрию почек и оценку экзогенности почечных структур.

Состояние центральной гемодинамики определяли методом тетраполярной грудной реографии с обработкой полученного сигнала на аппаратно-программном комплексе «Импекард», разработанном в РНПЦ «Кардиология».

Для дополнительной оценки состояния органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем проводили ЭКГ, у ряда больных – эхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

Состояние желудочно-кишечного тракта оценивалось эндоскопически, по показаниям проводился пассаж бария по кишечнику. Печень, желчный пузырь и поджелудочная железа, кроме специфических биохимических маркеров исследовались ультразвуковой эхолокацией.

Собственные данные исследования

Сравнительная характеристика некоторых клинико-лабораторных показателей в исследуемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 Клинико-лабораторная характеристика больных с различными видами заболеваний почек

№№ пп	Исследуемые показатели	СД I тип	СД II тип	ХГН	Поликистоз	Пиелонефрит
1.	Возраст, лет	27±13	49±8	35±11	48±6	38±6
2.	Пол, м/ж	22/25	7/11	28/24	10/5	10/7
3.	Продолжительность заболевания, лет	13	7	5	12	10
4.	Частота артериальной гипертензии, %	49	56	40	37	32
5.	Частота ретинопатии, %	82	42	24	22	25
6.	Изменения с/сосудист. системы, %	57	76	54	34	32
7.	Изменения мочевой системы, %	33	56	87	87	66
8.	Неврологические расстройства, %	55	54	52	33	32

Из таблицы 2 видно, что группы больных отличались по многим показателям. Так, СД I типа – это заболевание лиц молодого возраста, которое встречается примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Для этой группы характерна максимальная длительность основного заболевания, наличие относительно высокой частоты повышенного артериального давления (49%), изменений со стороны органов сердечно-сосудистой системы (57%), ретинопатия (82%) и нейропатия (55%).

Группа пациентов с диабетом II типа представлена больными среднего и старшего возраста с преобладанием лиц женского пола. У них так же, как и в предыдущей группе, отмечена высокая частота артериальной гипертензии и расстройств органов сердечно-сосудистой системы. Одним из частых признаков явилась инфекция мочевых путей (56%), протекающая, в основном, скрытно и выявляемая лишь лабораторными тестами.

Хроническим гломерулонефритом болеют чаще лица молодого и среднего возраста с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. Для них характерна наиболее короткая история течения заболевания. Частота артериальной гипертензии в целом по группе невысока (40%), как и ретинопатии (24%), но состояние органов сердечно-сосудистой системы изменено у 54% больных.

Пациенты с поликистозом почек и первичным пиелонефритом, как правило, длительно наблюдаются в амбулаторных условиях, госпитализируются в стационар при обострении воспалений паренхимы почек или нагноении почечных кист. Среди них преобладают мужчины, а частота тяжелых осложнений органов сердечно-сосудистой системы, а так же стойкой артериальной гипертензии существенно меньше, чем в предыдущих группах.

В представленной работе дается анализ ряда клинико-функциональных показателей, характеризующих степень включения почек в патологический процесс (табл.3) при диабетической нефропатии и хроническом гломерулонефрите.

Таблица 3 Лабораторные признаки поражения почек при некоторых заболеваниях

Основное заболевание	АД _с /АД _д (средние значения)	Анализ мочи по Зимницкому, мин/макс	Протеинурия, мг/сут.	Глюкозурия, (% 6-х)	СКФ, мл/мин	Холестерин, ммоль/л	КИ натрия	КИ калия
1. Сахарный диабет I типа: без признаков ДН, с признаками ДН с ХПН	116/81	1019-1034	13±0,6	56	83±11	5,22±1,18	0,98±0,11	9,69±1,23
	141/106	1011-1019	1101±21*	100	89±16	6,88±1,62	0,86±0,09	6,84±2,20*
	176/118	1009-1012	5675±36**	100	34±12*	7,22±1,04	0,79±0,10*	6,12±1,66*
2. Сахарный диабет II типа: с признаками ДН без ХПН с ХПН	148/93	1010-1019	130±14	80	88±15	5,80±1,22	0,93±0,13	9,70±2,31
	153/95	1007-1021	1966±33*	100	25±12**	5,96±1,04	0,69±0,09*	6,10±1,54*
3. Хронический гломерулонефрит: латентная форма без ХПН смешанная форма без ХПН нефротическая форма без ХПН смешанная форма с ХПН	114/68	1012-1025	348±21	0	82±18	4,82±0,83	0,71±0,12*	5,46±2,14*
	148/103	1009-1019	674±34*	0	76±15	5,12±1,13	0,82±0,17	6,68±2,14*
	123/74	1012-1021	4877±245**	0	112±21	8,45±1,23*	0,69±0,11*	7,34±2,31
	182/114	1003-1012	1276±165*	0	32±9**	5,56±1,05	0,70±0,21*	6,43±1,87*

Примечание: АД_с- артериальное давление систолическое; АД_д- артериальное давление диастолическое; КИ – концентрационный индекс; *- p<0,05; **- p<0,01 по отношению к норме

Оценка полученных данных свидетельствует о существовании заметных различий как внутри групп, так и между ними. Например, при инсулинзависимом сахарном диабете у пациентов без явных признаков диабетической нефропатии наряду с нормальными (средними по группе) цифрами АД, отсутствии протеинурии, сохраненной СКФ, имеется тенденция к снижению концентрационных индексов как натрия на 17,8% (p>0,05), так и калия на 12,4% (p>0,05) по сравнению с нормой. В этой группе лишь у 4 лиц (17,3%) выявлена клубочковая гиперфльтрация, свидетельствующая об угрозе последующей тяжелой нефропатии. Учитывая этот факт, а так же наличие

стойкой глюкозурии у 56% больных, можно предполагать существование предрасположенности у них развития почечной патологии в будущем.

Длительное существование диабета I типа ведет к нефропатии, которая начинает проявляться относительным снижением удельной плотности мочи, высокой протеинурией (1101 мг/сутки), глюкозурией у всех пациентов и дальнейшим снижением концентрационных индексов на 22,6% ($p < 0,05$) по натрию и на 38,1% ($p < 0,05$) по калию. В то же время СКФ остается в нормальных пределах и, естественно, уровень азотистых шлаков не превышает норму. С другой стороны, клубочковая гиперфльтрация зафиксирована у 5 (41,6%) лиц. Выявленные изменения свидетельствуют о серьезных структурных и функциональных сдвигах тубулоинтерстициальной зоны, которые, при прогрессировании процесса, переходят на клубочек, что ведет к появлению ХПН. На это указывают в этой группе больных низкие показатели концентрационной функции, максимально высокий уровень протеинурии, снижение СКФ, минимальные значения концентрационных индексов, а так же симптоматическая артериальная гипертензия. Во всех трех подгруппах не отмечено достоверного подъема содержания общего холестерина сыворотки крови, хотя наличие расстройств липидного обмена, по данным литературы, не подлежит сомнению [6,10].

У лиц с диабетом II типа наблюдается аналогичная картина: первичные изменения в почках начинаются с канальцевых структур нефрона, о чем говорит снижение концентрационной способности, падение показателей КИ натрия и калия, при относительно небольшой протеинурии. В последующем наблюдается рост протеинурии, снижение СКФ и быстрое прогрессирование уремического синдрома со стойкой артериальной гипертензией, задержкой натрия и жидкости в организме.

Отличительной особенностью поражения почек при различных формах гломерулонефритов на ранних стадиях заболевания являются более низкие значения СКФ и относительная сохранность концентрационной функции почек по данным пробы Зимницкого, хотя снижение КИ натрия и калия свидетельствует об уже имеющихся нарушениях парциальных функций проксимальных и дистальных отделов извитых канальцев нефрона. При снижении СКФ и концентрационной способности почек вследствие диффузного нефросклероза нарастают клинические признаки ХПН с системными изменениями всех жизненно важных систем организма, что требует принятия специфических мер лечебного характера, вплоть до решения вопроса о почечно-заместительной терапии.

Таким образом, сахарный диабет как первого, так и второго типов, уже через 7-10 лет своего течения представляет серьезную угрозу поражения почек у большинства больных с последующим нефросклерозом и нарастанием ХПН. При этом первые функциональные сдвиги начинаются в канальцевых структурах нефрона и лишь на поздних стадиях наблюдаются гломерулярные расстройства. Учитывая это, мы считаем целесообразным, начинать комплекс ранних профилактических мероприятий, направленных на восстановление функции почечных канальцев, не дожидаясь клинической манифестации нефропатии. Последующий контроль за эффективностью этих мероприятий и мониторинг дальнейшего течения диабетической нефропатии можно проводить на основе

описанных выше простых тестов, отражающих одну из сторон суммарной функции почек по поддержанию гомеостаза организма.

Литература

1. Ефимов А.С. Некоторые проблемы клинической дибетологии /Проблемы эндокринологии. – 1990.- т.46. - №4. – С.52-57.
2. Иванов Р.С., Ларионова В.Н. О ранней диагностике диабетического гломерулосклероза /Клиническая медицина. – 1976. - №8. – С.52-57.
3. Мохорт Т.В., Остапенко С.М., Залуцкая Е.А. Современные принципы диагностики сахарного диабета и его классификация /Рецепт. – 2000. – 14. - №5. – С.45-48.
4. Славнов В.Н., Малинкович В.Д. Физиология, биохимия, патанатомия эндокринной системы /Киев, вып.2.- 1972.-№3.-С.130-141.
5. Холодова Е.А. Сахарный диабет 2-го типа (выбор оптимальной терапии в новом тысячелетии) /Рецепт. – 2000. – 14. - №5.- С.55-60.
6. Шестакова М.В., Неверов Н.И., Дедов И.И. Роль внутривенной гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии /Терапевтический архив. – 1993. - №6. – С.61-65.
7. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: принципы лечения /Нефрология. – 2000. - №1.- С.82-87.
8. Шулушко Б.И. Вторичные нефропатии: клинко-морфологическое исследование.- Л.: Медицина. – 1987. – 208С.
9. Andersen A., Christiansen J., Andersen J. //Diabetologia. – 1983. – v.25. – p.456-501.
10. Bazzato G., Fracasio A., Seanferlo F. Risk factors on the progression of diabetic nephropathy. Role of hyperlipidemia and its correction /XXIX Congr. EDTA.- Paris. – 1992. – P.91-91.
11. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. Deferroni G., Ropetto M., Calvi C. et al.//Nephrol. Dial. Transplant.-1998.-v.1.-Supl.8.-P.11-15.
12. Friedman E. Renal syndromes in diabetes //In: Chronic complications of diabetes. – N.Y. – 1996. – v.25. - №2. – P.293-324.
13. Krolewski Z., Christlieb A., Warram J. Systemic hypertension, diabetes mellitus and the kidney /Amer.J.Cardiol. – 1983. –v.60. - №17. – P.61-65.
14. The kidney and hypertension in diabetes mellitus. – 2th ed. /Ed.: Mogensen C. – Kluwer academic publishers. – 1994. – 527p.
15. The kidney and hypertension in diabetes mellitus. – 4th ed. /Ed.: Mogensen C. – Boston, Dordrecht, London: Kluwer academic publishers. – 1998. – 605p.