

СТАН ВНУТРІШНЬОРЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ТУБУЛЯРНОГО АПАРАТУ НИРОК У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З НОРМОАЛЬБУМІНУРІЄЮ

Макеєва Н. І.

Харківський національний медичний університет

Беручи до уваги різноманітність проявів діабетичних мікроангіопатій, все ж таки найбільш тяжким серед них вважають ураження нирок. За останні 50 років летальність від патології нирок серед хворих на цукровий діабет (ЦД) збільшилася понад 2 рази [1]. Фінальна стадія діабетичної нефропатії (ДН) — діабетичний гломерулосклероз — розвивається у 30–50 % хворих на ЦД 1 типу. Виявлення мікроальбумінурії (МАУ) у хворого на ЦД 1 типу означає, що імовірність прогресування ДН в бік хронічної ниркової недостатності в найближчі 10 років складає 50 % [2, 3]. Діабетичне ураження нирок у дітей і підлітків при тривалості захворювання понад 10 років за клінічними тестами виявляється у 17,5 % хворих, а частота окремих проявів цієї патології в дитячому віці сягає 70 % [4]. Раніше вважали, що перші 5 років після манифестації ЦД діабетична нефропатія не розвивається. Однак сучасні діагностичні можливості дозволили визначати специфічні зміни в клубочках нирок у хворих на ЦД 1 типу з тривалістю менш 5 років [1]. При

ЦД виділяють п'ять стадій ураження нирок. Перша стадія, доклінічна, яка характеризується гіпертрофією клубочків і канальців. Під час ультразвукового дослідження збільшення розмірів нирок при ЦД дозволяє запідозрити їх залучення до патологічного процесу. За другої стадії початкові структурні зміни проявляються потовщенням гломерулярної базальної мембрани, розширенням мезангіального матриксу. Стадія початкової ДН — збільшення мезангіального матриксу більш ніж на 20 % від об'єму клубочка, манифестація МАУ. За даними літератури, зупинити прогресування ураження нирок в бік хронічної ниркової недостатності на стадії мікроальбумінурії ДН можливо лише у 50 % випадків [5], тому продовжується пошук клінічних і лабораторних еквівалентів структурно-тканинних змін, які свідчать про формування ДН на самих ранніх стадіях [6].

Метою даної роботи було вдосконалення діагностики ранніх ознак діабетичного ураження нирок у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 15 дітей віком від 9 до 17 років, хворих на ЦД 1 типу з нормоальбумінурією (МАУ < 30 мг/добу). Під час

дослідження всі пацієнти не мали гострих ускладнень захворювання. До другої групи (контроль) увійшли вісім здорових дітей,

порівняних за віком і статтю, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про патологію сечовидільної системи. Показники клінічного аналізу крові, клінічного аналізу сечі з визначенням загальних та хімічних властивостей і мікроскопічним дослідженням осаду у цих дітей у всіх випадках відповідали віковій нормі.

Стан внутрішньоренальної гемодинаміки оцінювали за рівнем функціонального ниркового резерву (ФНР), як спроможності нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у відповідь на різні стимули [7]. ФНР визначали як різницю ШКФ до та через 2 години після навантаження м'ясним білком (несолена яловичина з розрахунку 0,7 г білку на 1 кг ваги в умовах адекватного водного режиму). Розрізняли три види ФНР: збережений (коли спостерігалось збільшення стимульованої ШКФ на 10% і вище); знижений (коли збільшення ШКФ спостерігалось лише на 1–9%); відсутній (коли стимульована ШКФ знижувалась або не змінювалася). Знижений або відсутній ФНР розцінювали як стан внутрішньоклубочкової гіпертензії (ВКГ). Рівень β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ) в сечі визначали методом твердофазного ІФА-ELISA за допомогою набору ORG 5BM фірми ORGENTEC GmbH (Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Деякі показники, що характеризують перебіг ЦД у обстежених дітей, представлені в таблиці 1. Як видно з наведених даних, у дітей з ЦД 1 типу та нормаальбумінурією мала місце тривала гіперглікемія, про що свідчить високий рівень HbA_{1c} , спостерігалася тенденція до гіперфільтрації. Підвищена ШКФ, ознаки гіперфільтрації, частіше за все віддзеркалюють стан ВКГ. Ця теза в дослідженні підтвердилася наступним визначенням ФНР. Результати тесту з навантаженням м'ясним білком наведені в таблицях 2 і 3. У 83,33% дітей, хворих на ЦД 1 типу з нормаальбумінурією, зафіксовано відсутність ФНР, і тільки одна дитина мала збережений ФНР (див. табл. 2). В цілому

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми «Statistica 7.0». Перевірка на нормальність розподілу виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. В залежності від обраної статистичної моделі, застосовували як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих в роботі гіпотез. В якості характеристики групи для ознак з нормальним розподілом визначали середнє значення і середню похибку $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; для вибірок з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану (Me) і інтерквартильний розмах (Lq;Uq). Для порівняння двох виборок використовували методи непараметричної статистики: U-критерій Манна-Уїтні (MW) для незалежних груп та T-критерій Уїлкоксона (TW) — для зв'язаних дат. Результати вважалися статистично значущими при значеннях $p < 0,05$. Оцінку зв'язку між рядами показників визначали за допомогою методів рангової кореляції Спірмана. Для графічного зображення виборок використовували діаграми, на яких відображені медіана, інтерквартильний розмах і екстремальні значення. Всі дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводиться на людях, прийнятим Хельсінською декларацією.

по групі спостерігалось статистично значуще зниження ШКФ після проведення стимуляції, відсутній ФНР, що є клінічним еквівалентом ВКГ (табл. 3).

Отримані дані потребують клінічного осмислення і реагування, тому що саме гіперфільтрації належить провідна роль серед механізмів розвитку ниркової дисфункції. При гіперфільтрації, яка, в першу чергу, пов'язана з підвищенням перфузії ниркової паренхіми, спостерігається звуження аферентних артеріол клубочків з подальшим розвитком їх ішемії. Нефрони, що залишилися інтактними, зазнають вплив підвищеного тиску, що призводить до застою, внутрішньоклубочкової гіпертензії з насту-

Таблиця 1

Деякі показники перебігу цукрового діабету 1 типу у обстежених дітей

Показник (n = 15)	МАУ, мг/доб	Тривалість ЦД, роки	НbA _{1c} , %	ШКФ, мл/хв
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	19,55 ± 1,64	6,73 ± 0,93	9,96 ± 0,62	139,4 ± 15,2
ДІ, 95 %	[16,02;23,08]	[4,73;8,73]	[8,63;11,29]	[106,74;171,98]

Таблиця 2

Функціональний нирковий резерв у дітей з цукровим діабетом 1 типу

Функціональний нирковий резерв	Діти з ЦД 1 типу (n = 15)	
	Абс.	%
Збережений (ФНР ≥ 10 %)	1	8,33
Знижений (ФНР від 1 до 9 %)	1	8,33
Відсутній (ФНР < 1 %)	10	83,33

Таблиця 3

Швидкість клубочкової фільтрації і функціональний нирковий резерв у дітей, хворих на ЦД 1 типу з нормоальбумінурією

Показник (n = 15)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	ДІ, 95 %
Базальна ШКФ, мл/хв	124,84 ± 10,77	[101,14;148,54]
Стимульована ШКФ, мл/хв.	105,36 ± 12,35*	[78,17;132,55]
ФНР, %	-15,84 ± 5,29	[-27,51; -4,18]

Примітка. * — p = 0,023 в порівнянні зі значеннями базальної ШКФ в групі за TW.

ним ураженням клубочків внаслідок перенавантаження [8]. ВКГ підсилює проникність мембран ниркових капілярів з порушенням їх структури, що призводить до підвищеного кліренсу спочатку низькомолекулярних білків, у тому числі і β2-МГ, потім до виникнення мікроальбумінурії [9], а в подальшому — до протеїнурії. Тривалий вплив гіперфузійного ураження нирок викликає інфільтрацію мезангіуму білками плазми, що провокує його розширення і проліферацію, які закінчуються розвитком склерозу [10]. Тому підвищення току плазми в нирках у хворих на ЦД, навіть без альбумінурії, поряд з гіперглікемією можна вважати не тільки найважливішим патогене-

тичним чинником розвитку діабетичної нефропатії [11], але й одним з першим маркерів прогресування хронічного захворювання нирок в бік хронічної ниркової недостатності [12].

Для оцінки патологічної дії факторів ЦД та ВКГ на тубулярний апарат нирки був досліджений рівень β2-МГ в сечі. Відомо, що підвищена екскреція β2-МГ дозволяє виявити ниркову патологію на ранніх етапах її розвитку та за вірогідністю результатів цей метод можна порівняти з такими складними інструментальними і лабораторними методиками, як динамічна сцинтиграфія, дослідження ШКФ і ниркового кровотоку [13]. Крім того, визначення рівня екс-

креції цього низькомолекулярного білка — це неінвазивний метод, незалежний від статі, віку і стану пацієнта, в зв'язку з чим його зручно використовувати в якості скрининг-тесту для ранньої діагностики діабетичної нефропатії при збереженій функціональній спроможності нирок. У дітей, хворих на ЦД 1 типу, зафіксовано вірогідне підвищення ($p = 0,000211$) концентрації $\beta 2$ -МГ в сечі порівняно до групи контролю (див. рис.). Збільшена екскреція $\beta 2$ -МГ дозволила констатувати наявність тубулярної дисфункції нирок у дітей з ЦД 1 типу, яку не було діагностовано за допомогою загальноприйнятих методів.

Застосовані методи ідентифікації діабетичного ураження нирок на самих ранніх етапах формування діабетичної нефропатії розширюють і доповнюють уявлення про структурні та функціональні зміни в нирках. Подальше вивчення сечової екскреції білків (бета-2-мікроглобуліну, мікроальбумі-

ну, альфа-2-макроглобуліну) є перспективними для ранньої діагностики доклінічних ознак діабетичного ураження нирок у дітей з цукровим діабетом 1 типу.

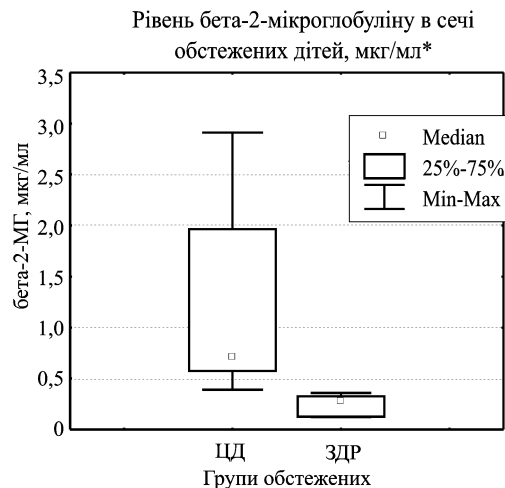


Рис. Рівень $\beta 2$ -мікроглобуліну в сечі хворих на цукровий діабет 1 типу і дітей групи контролю (* — значуща різниця ($p = 0,000211$) між групами за MW).

ВИСНОВКИ

1. У дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу з нормаальбумінурією, знижений або відсутній функціональний нирковий резерв, що є клінічним еквівалентом внутрішньоклубочкової гіпертензії, свідчить про діабетичне ураження судинного апарату нирки.

2. Підвищена екскреція бета-2-мікроглобуліну у дітей з цукровим діабетом може розглядатися як маркер наявності канальцевої дисфункції нирок та розцінюватися як привід для ранньої діагностики діабетичної

нефропатії при відсутності мікроальбумінурії.

3. До обстеження дітей з цукровим діабетом 1 типу та нормаальбумінурією слід включати дослідження функціонального ниркового резерву і рівня екскреції бета-2-мікроглобуліну з метою ранньої діагностики формування діабетичної нефропатії та, при необхідності, раннього і ефективного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nephropathy in Diabetes (American Diabetes Association) [Text] // *Diabetes Care*. — 2004. — Suppl. 1. — P. 79–83.
2. *Levy G. Handbook of Dialysis* [Text] / G. Levy, G. Morgan. — Oxford: Oxford University Press, 2002. — 400 p.
3. Patients with diabetic nephropathy on renal replacement therapy in England and Wales [Text] / D. Nitsch, R. Burden, R. Steenkamp [et al.] // *QJM*. — 2007. — Vol. 100 (9). — P. 551–560.
4. *Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков* [Текст] / Э. П. Касаткина. — М.: Медицина, 1998. — 240 с.
5. *Дедов И. И. Диабетическая нефропатия* [Текст]

/ И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М.: Универсум Паблшинг, 2000. — 240 с.

6. *Paul E. de Jong. Screening for early chronic kidney disease — what method fits best?* [Text] / Paul E. de Jong, Nynke Halbesma, Ron T. Gansevoort // *Nephrol. Dialys. Transplant.* — 2006. — Vol. 21 (9). — P. 2358–2361.
7. Renal functional reserve in humans [Text] / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A. Lauer [et al.] // *Am. J. Med.* — 1983. — Vol. 75. — P. 943–950.
8. *Brenner B. M. Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease* [Text] / B. M. Brenner // *Kidney Int.* — 1983. — Vol. 23. — P. 647–655.
9. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HAR-

VEST [Text] / P. Palatini, P. Mormino, F. Dorigatti [et al.] // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70, № 3. — P. 578–584.

10. Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений [Текст] / А. В. Смирнов, А. М. Есяян, И. Г. Каюков // *Нефрология.* — 2002. — № 4. — С. 11–17.

11. Spectrum of renal diseases associated with extreme forms of insulin resistance [Text] / C. Musso, E. Javor, E. Cochran [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1, № 4. — P. 616–622.

12. Diabetes-induced hyperfiltration in adenosine A(1)-receptor deficient mice lacking the tubuloglomerular feedback mechanism [Text] / J. Sällström, P. O. Carlsson, B. B. Fredholm [et al.] // *Acta Physiol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 135–139.

13. *Fede C.* N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta2-microglobulin: prognostic markers in idiopathic nephrotic syndrome [Text] / C. Fede, G. Conti, R. Cimenz, M. Ricca // *J. Nephrol.* — 1999. — № 12 (1). — P. 51–55.

СТАН ВНУТРІШНЬОРЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ТУБУЛЯРНОГО АПАРАТУ НИРОК У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З НОРМОАЛЬБУМІНУРІЄЮ

Макеєва Н. І.

Харківський національний медичний університет

Визначено, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу з нормоальбумінурією і нормальною швидкістю клубочкової фільтрації, знижений або відсутній функціональний нирковий резерв свідчить про діабетичне ураження судинного апарату нирки. Підвищена екскреція бета-2-мікроглобуліну у дітей з цукровим діабетом може розглядатися як маркер каналіцевої дисфункції нирок та розцінюватися як привід для ранньої діагностики діабетичної нефропатії при відсутності мікроальбумінурії.

Ключові слова: внутрішньоклубочкова гемодинаміка, сечова екскреція бета-2-мікроглобуліну, цукровий діабет 1 типу, діти.

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИРЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ТУБУЛЛЯРНОГО АППАРАТА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С НОРМОАЛЬБУМИНУРИЕЙ

Макеєва Н. І.

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что у детей при сахарном диабете 1 типа с нормоальбуминурией и нормальной скоростью клубочковой фильтрации сниженный или отсутствующий функциональный почечный резерв свидетельствует о диабетическом поражении сосудистого аппарата почки. Повышенная экскреция бета-2-микроглобулина у детей с сахарным диабетом может рассматриваться как маркер каналіцевої дисфункції почек и являться поводом для ранней диагностики диабетической нефропатии при отсутствии микроальбуминурии.

Ключевые слова: внутриклубочковая гемодинамика, мочева екскреція бета-2-мікроглобуліна, сахарний діабет 1 типа, діти.

STATUS OF INTRARENAL HEMODYNAMICS AND TUBULAR KIDNEY APPARATUS IN NORMOALBUMINURIC CHILDREN WITH 1 TYPE DIABETES MELLITUS

N. I. Makeyeva

Kharkiv National Medical University

It was shown the decreased or absent renal functional reserve in diabetic normoalbuminuric patients with a normal level of glomerular rate filtration indicates the diabetic damage of kidney vessel apparatus. The increased β 2-microglobulin excretion in children with 1 type diabetes mellitus is specified as a tubular dysfunction marker and ground for early diagnostics of diabetic nephropathy.

Key words: intrarenal hemodynamics, urine excretion of β 2-microglobulin, 1 type diabetes mellitus, children.