

## **Функционально-метаболические изменения почек у больных с различным течением сахарного диабета**

В двух равных по численности группах по 24 больных с сахарным диабетом (I – больные без явных признаков поражения почек и II – с явлениями диабетической нефропатии) проведены сравнительные исследования центральной и периферической гемодинамики, а так же ряда функциональных почечных показателей для выявления ранних признаков почечной патологии, требующих коррекции. Выявлено нарушение парциальных функций почечных канальцев, предшествующих развитию классической диабетической нефропатии с массивной протеинурией и другими проявлениями гломерулярных расстройств. Ключевые слова: диабетическая нефропатия, канальцевые дисфункции, центральная гемодинамика.

**Bashir Mochamed Lamin**

The functional and metabolic kidney disorders in patients with different courses of diabetes mellitus.

In order to evaluate the early kidney disorders in two equal groups (24 pts) of diabetic patients with and without signs of nephropathy authors performed special comparative investigations. Dates of central and peripheral haemodinamics and some functional parameters testify the parcial tubular disfunctions long before the tipical glomerular pathology.

Kay wards: diabetic nephropathy, tubular disfunctions, central haemodynamic.

Диабетическая нефропатия (ДН) является ведущим осложнением, определяющим прогноз и продолжительность жизни больных с сахарным диабетом (СД) обоих типов. Причины и условия возникновения ДН, особенности проявлений на ранних этапах болезни служат предметом пристального внимания специалистов в области эндокринологии и нефрологии [1,4,5,6].

Первые, потенциально обратимые, стадии ДН протекают скрыто, а об изменениях в почках свидетельствуют появление микроальбуминурии (МАУ) и снижение функционального почечного резерва (ФПР). Методы их определения хотя и относятся к общепринятым для диагностики начальных патологических реакций в почках, однако не всегда доступны для практического здравоохранения.

С другой стороны, известно, что в дебюте СД происходят расстройства системной и органной гемодинамики [2,3,7,9], но их роль в последующих функциональных и структурных изменениях почек исследована недостаточно.

В этой связи нами с целью определения особенностей ранних проявлений ДН проведено сравнительное исследование ряда клинико-функциональных и гемодинамических показателей у больных с СД.

В настоящую работу включен анализ комплексных лабораторных исследований, проведенных в двух группах больных. Первая из них состояла из 24 пациентов, страдающих СД, у которых по данным амбулаторных исследований отсутствовали признаки поражения почек. Во вторую группу включены так же 24 больных с явными признаками ДН. Данные о больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от типа СД, пола и возраста

Группы больных	Число б-ных	Тип СД		Пол		Возраст, лет		
		I	II	Муж.	Жен.	<30	31-50	>50
1-я	24	20	4	9	15	16	7	1
2-я	24	13	11	11	13	6	9	9

Методы исследований включали три уровня: 1 – клинический – данные анамнеза, определения массы тела, наличия отеков, уровня среднего артериального давления (САД), доз инсулина и/или сахароснижающих препаратов; 2 – лабораторный – оценка удельной плотности мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по эндогенному креатинину, концентрационных индексов по натрию, калию, мочеvine и креатинину, определение уровня гемоглобина (Hb), общего белка и его фракций в крови; 3 – электрофизиологический – реографическое определение параметров центральной гемодинамики (ЦГД) с помощью комплекса ИМПЕКАРД и плетизмографической кардиоинтервалографии, позволяющей оценивать тонус периферических сосудов.

При выполнении фотоплетизмографических измерений использовался исследовательский программно-аппаратный комплекс, на котором у больных регистрировалась кардиоинтервалограмма (КИГ) в покое и ортостазе. По измерениям порядка 200-300 кардиоинтервалов вычислялись 66 показателей, характеризующих состояние тонуса периферических сосудов. Прежде всего это:

- моды в покое и ортостазе (M01 и M02);
- амплитуды моды в покое и ортостазе (A M01 и A M02);
- вариационный размах КИГ в покое и ортостазе (dx1 и dx2);
- фаза медленного и быстрого кровенаполнения (?1 и ?2);

Таблица 2

Клинические показатели у больных сахарным диабетом

Клинические признаки	I-я группа	II-я группа
Длительность СД, мес.	121±32	193±29
Средний возраст, лет	28,5±3,6	46,6±2,5
Наличие отеков, % больных	0	25
Среднее АД, мм рт.ст.	95,9±2,3	109,9±3,3
Ретинопатия, % больных	83,3	100

Как видно из таблиц 1 и 2 среди больных СД без признаков ДН преобладали лица с инсулинзависимым типом болезни в возрасте до 30 лет, большую часть из которых составили женщины. Средняя длительность течения основного заболевания составляла около 10 лет, отсутствовали признаки задержки жидкости. Обращает на себя внимание склонность к подъему АД и достаточно высокая частота ретинопатии (83,3%).

Во второй группе преобладали больные с инсулиннезависимым СД более пожилого возраста и длительностью болезни около 15 лет, а половые различия практически отсутствовали. Четверть из них имела различной выраженности нефротический синдром, у половины имелась артериальная гипертензия, а ангиопатия сосудов сетчатки зафиксирована практически у всех.

Таблица 3

Лабораторные показатели у больных с сахарным диабетом

Лабораторные признаки	I –я группа	II –я группа	p
Протеинурия, г/сутки	0,031±0,007	1,44±0,38	<0,005
Плотность мочи по Зимницкому (максим.)	1038±5	1016±6	<0,05
Плотность мочи по Зимницкому (миним.)	1018±7	1010±4	<0,05
Гемоглобин, г/л	146±12	123±9	>0,05
Альбумин крови, %	48±4	44±2	>0,05
СКФ, мл/мин	89±12	52±9	<0,05
КИ натрия	0,91±0,12	0,95±0,15	>0,05
КИ калия	8,5±0,72	7,9±0,55	>0,05
КИ мочевины	39,4±9,61	22,3±4,85	<0,05
КИ креатинина	72,9±8,53	47,8±5,76	<0,05
Длина почек по УЗИ, мм	146±15	123±12	>0,05
Толщина паренхимы по УЗИ, мм	28±3,4	22±2,7	>0,05

Представленные в таблице 3 лабораторные признаки свидетельствуют о существенных различиях изучаемых показателей в двух группах пациентов. При этом в 1-й группе большинство параметров остается в нормальных пределах, однако относительное снижение КИ по натрию (81,9% от нормы), мочевины (77,5% от нормы) и креатинину (58,7% от нормы), наряду с отечностью паренхимы почек по данным УЗИ, указывают на уже происходящие сдвиги нефрона, которые на этом этапе еще компенсированы и обратимы.

Сравнив внутригрупповые признаки нефропатии во II группе больных выявлена прямая связь степени ДН и выраженности ее лабораторных признаков. Так, у больных с протеинурией 0,3±0,08 г/сутки СКФ составляла 88±12 мл/мин, а у лиц с протеинурией 1,3±0,6 г/л - 43±8 мл/мин (p<0,02), а уровень Нв, соответственно, 135±3 г/л против 118±2 г/л (p<0,05).

Одними из надежных и простых показателей состояния парциальных функций нефрона являются концентрационные индексы, отражающие реакции чувствительных эпителиальных канальцевых клеток и интерстиция на колебания глюкозы в крови пациентов. Уменьшение интенсивности реабсорбции натрия и калия, секреции калия, фильтрации и секреции мочевины и креатинина, выявленные на ранних этапах СД, указывают на необходимость профилактических мероприятий уже в этом периоде, не дожидаясь развития тяжелой ДН.

Как уже говорилось ранее, во второй группе почти поровну представлены пациенты с обоими типами СД. Сравнив показатели, отражающие функционально-метаболическое состояние почек при I и II типах болезни, оказалось, что отличий по среднему артериальному давлению и СКФ в подгруппах нет. Зато степень протеинурии у больных с инсулинзависимым СД почти в 4,5 выше и составляет 1,98±0,23 г/л против 0,44±0,16 г/л (p<0,005) у лиц с СД II типа. У пациентов с СД I типа достоверно ниже показатели КИ натрия, калия и мочевины (соответственно в 1,21 (p<0,05), 1,35 (p<0,05) и 1,33 (p<0,05), что указывает на более значимое повреждение структур нефрона при этом типе заболевания, что подтверждает и литературные сведения [2].

Таблица 4

Гемодинамические показатели у больных сахарным диабетом

Биофизические признаки	I-я группа	II-я группа	p
<b>1. Показатели ЦГД</b>			
УО, мл	59,3±2,3	49,1±1,5	>0,05
МО, л/мин/м <sup>2</sup>	4,36±0,17	3,73±0,22	<0,05
СИ, л/мин	2,47±0,74	1,99±0,43	>0,05
ОПСС, дин·с/см <sup>3</sup>	1939±236	2972±286	<0,05
ДНЛЖ, мм рт.ст	17,98±2,52	19,30±1,23	>0,05
<b>2. Показатели КИГ</b>			
АМ <sub>01</sub> RR	32,55±0,678	48,95±1,129	<0,025
АМ <sub>02</sub> RR	27,88±0,555	48,25±1,071	<0,005
dx <sub>2</sub> RR	0,316±0,008	0,151±0,006	<0,005
МО <sub>2</sub> (α1)	0,039±0,001	0,064±0,002	<0,025
Мо <sub>1</sub> (α2)	0,076±0,001	0,131±0,002	<0,001
Мо <sub>2</sub> (α2)	0,056±0,001	0,086±0,002	<0,025
Мо <sub>1</sub> (h1/h2)	0,956±0,006	0,810±0,006	<0,005
Мо <sub>1</sub> (α1+α2)	0,130±0,001	0,200±0,003	<0,001
Мо <sub>2</sub> (α1+α2)	0,100±0,001	0,152±0,003	<0,025
Мо <sub>2</sub> (α1/RR)	0,158±0,002	0,229±0,005	<0,025
Мо <sub>1</sub> (α2/RR)	0,237±0,003	0,409±0,006	<0,001
Мо <sub>2</sub> (α2/RR)	0,236±0,003	0,310±0,005	<0,025
Мо <sub>1</sub> (α1+α2/RR)	0,448±0,005	0,358±0,006	<0,05
Мо <sub>2</sub> (α1+α2/RR)	54±1,58	27±0,737	<0,005

Специальные электрофизиологические исследования гемодинамических показателей дали очень ценную информацию о расстройствах системы кровообращения, которая происходит в организме больных СД на разных стадиях болезни (табл.4). При этом, кроме традиционных показателей центральной гемодинамики, с помощью оригинального программно-аппаратного комплекса оценивали следующие параметры: 1. Степень гуморальных (Мо1RR, Мо2RR), симпатических (АМо1RR, АМо2RR) и парасимпатических (dx1RR, dx2RR) влияний на регуляторную функцию сердечного ритма в покое и ортостазе. 2. Напряженность механизмов регуляции сердечного ритма (ИН1RR, ИН2RR). 3. Величину сосудистого тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла АМо1, АМо2 (?1, ?2, h1/h2, ?1+?2, ?1/?2, ?1/RR, ?2/RR, ?1+?2/RR, ?1/?1+?2). 4. Стабильность тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла АМо1 и АМо2 (?1, ?2, h1/h2, ?1+?2, ?1/?2, ?1/RR, ?2/RR, ?1+?2/RR, ?1/?1+?2). 5. Вариабельность крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла dx1 и dx2 (?1, ?2, h1/h2, ?1+?2, ?1/?2, ?1/RR, ?2/RR, ?1+?2/RR, ?1/?1+?2).

Из таблицы 4 видно, что в ответ на активацию прессорных механизмов у больных с ДН происходит достоверный подъем ОПСС, в том числе крупных и мелких сосудов периферического русла Мо1 и Мо2 (?1, ?2, h1/h2, ?1+?2, ?1/?2, ?1/RR, ?2/RR, ?1+?2/RR, ?1/?1+?2), приводящий к росту артериального давления и тенденции к ухудшению параметров сердечной деятельности. При этом, если у больных СД без почечной патологии происходит лишь незначительное снижение симпатического влияния на регуляцию сердечного ритма в покое и ортостазе (АМо1RR и АМо2RR),

то при развившейся ДН четко преобладает симпатическое влияние на эти показатели.

Напротив, парасимпатическое влияние на регуляцию сердечного ритма в покое и ортостазе преобладает при неосложненном течении СД и снижается при появлении ДН. В целом, баланс симпатической и парасимпатической регуляции у больных ДН резко сдвинут в сторону преобладания активности симпатической системы. Это подтверждает оценка вегетативного индекса, рассчитанного по формуле:

$$I_{\text{в}} = \frac{AM_{0_1}(\text{RR}) + AM_{0_2}(\text{RR})}{dx_2(\text{RR})}$$

В первой группе этот показатель был равен 191? , а во второй в 3,3 раза выше, т.е. 643? (p?0,05).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами сравнительное исследование клинико-лабораторных особенностей проявления ДН дополняют положение общепринятой классификации С. Mogensen [8], в которой ранние стадии поражения почек при СД обнаруживаются при длительности заболевания не менее 10 лет.

Наши данные, особенно при применении группы методов, характеризующих гемодинамические сдвиги, свидетельствуют о существовании системных нарушений на более ранних этапах СД. При этом первый ответ на циркуляторные и метаболические сдвиги включает функциональные расстройства не в клубочках, а в канальцевых структурах и интерстиции, о чем свидетельствуют снижение концентрационной функции и активация симпатической нервной системы, что усугубляет нарушение регионарной почечной гемодинамики, ишемизацию почечной паренхимы, и, в конечном итоге, замыкает порочный круг реакций, ведущий к ДН, заканчивающейся диффузным нефроангиосклерозом.

1. Георгадзе З.О., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. и др. Особенности поражения почек при инсулиннезависимом сахарном диабете /Клиническая медицина. – 1995.- 36.- с.21-22.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия //Универсум Пабблишинг.- М.- 2000.- 240С.
3. Добронравов В.А. Риск развития микроальбуминурии у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом: значение клинических факторов /Нефрология.- 1998.- №4.- с.76-80.
4. Добронравов В.А. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия /Нефрология.- 2002.- №2.- с.99-101.
5. Забаровская З.В., Дягилева А.К. Этиопатогенетические признаки развития диабетической нефропатии и разработка новых диагностических критериев поражения почек у больных сахарным диабетом /Рецепт.- 2000.- №5.- с.75-78.
6. Мохорт Т.В., Остапенко С.М., Залуцкая Е.А. Современные принципы диагностики сахарного диабета и его классификация /Рецепт.- 2000.- №5.- с.45-48.
7. Ismail N., Becker B., Strzelczyk P., Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus /Kidney int.- 1999.-55.-N1.- p.1-28.
8. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy //Diabetes.- 1983.- v32.- p.64-78.

9. Mogensen C., Schmitz O. Diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end stage renal disease. /Med.Clin.N.Amer.- 1988.- 72.-№6.- p.1465-1492.

