

Диабет: функциональное состояние почки

Ю.В. Наточин

Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Функциональное состояние почек имеет ключевое значение в патофизиологии ряда форм диабета, поскольку по определению — это болезнь, сопровождающаяся выделением почками больших объемов мочи или отдельных веществ из организма. Термин «диабет» греческого происхождения (*diabētes*) и означает проходить сквозь (*diabainō*), протекать. Клинически это находит выражение в избыточном выделении мочи, мочеизнурении. Диабет включает ряд клинических форм, этиологически и патогенетически не связанных между собой. Диабету, особенно сахарному, посвящено огромное количество работ. Анализ публикаций последних 3 десятилетий с конца 60-х годов свидетельствует о ежегодном возрастании количества работ по сахарному диабету. В период 1966 — 1969 г.г. публиковалось около 2200 статей в год, в 90-е годы их число возросло вдвое (табл. 1). Поскольку одним из проявлений диабета является полиурия, то существенно оценить ее происхождение, механизм, исследовать процессы, происходящие в почке пациента. Не случайно, что за тот же период (почти 35 лет) увеличилось не только количество работ в которых изучались проблемы деятельности почек при диабете. Из общего числа статей, посвященных диабету, состояние почек в конце 60-х г.г. анализировалось почти в 7% работ, в конце 90-х вдвое больше (табл. 1). Соответственно вдвое увеличилось количество статей, где почки были объектом изучения, поэтому понятно значение, придаваемое проблемам нефрологии в диабетологии.

В настоящей статье мы считаем целесообразным рассмотреть проблему состояния почек при диабете, обратив особое внимание не на диабетическую нефропатию, эта проблема разносторонне охарактеризована [2, 10, 23], а на механизмы, приводящие к изменению функции почек в так называемой «доклинической» стадии, и изменения функции почек не только при сахарном, но и при иных формах диабета. Имеется много форм диабета, а потому и несколько патофизиологических механизмов, приводящих к увеличению диуреза [1, 16, 26]. В руководствах по эндокринологии нет разделов, посвященных анализу физиологических механизмов состояния почки при каждой из этих форм диабета. Внимание исследователей привлекают вопросы нефропатии при диабете, особенно сахарном [2, 23], на функции же почки, которая еще не поражена патологическим процессом, на стадии, когда еще нет

нефропатии и почка реагирует на неадекватные условия внутренней среды в организме больного человека, должного внимания не уделяется, несмотря на особенности, своеобразие работы почки при удивительном разнообразии этиологии и патогенеза различных форм диабета. В то же время, безусловно, в зависимости от типа и клинической формы диабета могут быть существенные отличия в деятельности почки и клиницистам и необходим учет этих данных при поиске адекватного ведения и лечения пациентов. Клиническая картина диабета зависит от того, какой из отделов канальцев вовлекается в патологический процесс и снижением реабсорбции каких веществ это сопровождается.

Теоретически возможны следующие состояния организма пациента, которые могут привести к полиурии как одному из ведущих симптомов выраженного диабета: 1) увеличение в плазме крови концентрации веществ, фильтрация которых в почечном клубочке в просвет нефрона увеличит количество не реабсорбируемых молекул; 2) наследственные или приобретенные заболевания, сопровождающиеся отсутствием или повреждением одного или нескольких молекулярных компонентов системы реабсорбции определенного вещества ультрафильтрата; 3) измене-

Таблица 1

Количество публикаций о состоянии почек при диабете

Год	Количество статей, посвященных изучению состояния почек при диабете	Количество статей, с анализом состояния почек	Доля статей с изучением функции почек, в %
1966 - 1969	8981 (2245 в год)	628 (157 в год)	6.9
1970 - 1973	9440 (2360 в год)	681 (170 в год)	7.2
1975 - 1974	4853 (2426 в год)	398 (199 в год)	8.2
1980 - 1981	6611 (3305 в год)	469 (235 в год)	7.1
1985	4328	288	6.7
1990	6180	799	12.9
1994	6721	653	7.48
1995	3874	486	12.5
1997	8123	854	10.5
1998	5446	615	11.3

ние или нарушение системы регуляции реабсорбции данного вещества в клетках почечного канальца; 4) потребление или введение в организм субстанции, временно или постоянно блокирующей реабсорбцию определенного вещества в одном из отделов канальца нефрона; 5) нарушение секреции или дефект молекулы гормона, регулирующего всасывание данного вещества в почке. Рассмотрим приведенные положения. Типичным примером 1-го случая является гипергликемия; 2-го — наследственный дефект котранспортера глюкозы в клетке проксимального канальца; 3-го — наследственное или приобретенное нарушение структуры и функции рецептора вазопрессина — V_2 -рецептора или аквапорина 2; 4-го — введение флоридзина, блокирующего котранспортер глюкозы; 5-го — уменьшение секреции в кровь вазопрессина или секреция дефектного вазопрессина.

Клинически важно дифференцировать состояния, связанные с потерей жидкости почкой при диабете, от состояний, вызванных первично избыточным потреблением воды. Имеются формы патологии, для которых характерна повышенная жажда, например психогенная полидипсия, гипокортицизм и некоторые другие, сопровождающиеся потреблением больших объемов воды даже с проявлениями водной интоксикации. В этих случаях наблюдается полиурия. Физиологически обоснован следующий дифференциально-диагностический прием для отличия диабета, в частности несахарного диабета, от перечисленных состояний, ибо во всех этих случаях происходит экскреция почкой больших объемов гипотонической мочи. Прием состоит в измерении осмоляльности сыворотки крови: если она выше 295 мОсм/кг H_2O , это означает, что полиурия гипотонического генеза, у пациента жажда, и он пьет воду вследствие гиперосмии. Это адекватная физиологическая реакция на повышение осмоляльности крови. Если осмоляльность плазмы крови ниже 280 мОсм/кг H_2O , можно думать о первичной полидипсии, водной интоксикации, синдроме неадекватной секреции вазопрессина, который требует коррекции гипонатриемии [14], в таком случае, в частности, показано применение антагониста V_2 -рецепторов. При этом синдроме осмоляльность мочи будет выше осмоляльности плазмы крови, а почки будут выделять осмотически концентрированную мочу в результате действия вазопрессина на канальцы, в то время как для первичной полидипсии характерна полиурия с низкой осмоляльностью мочи вследствие потребления больших объемов воды и вызванного этим снижения секреции вазопрессина [4, 7].

Вероятно, настал момент для различения двух понятий — нефропатия (первичная или вторичная) и измененная реакция почки при еще нормальной ее функциональной способности. Сахарный диабет, диабетическая нефропатия развиваются постепенно, более того, заслуживает обсуждения вопрос о том,

нарушена ли функция почки в «доклинической» (скрытой) стадии диабетической нефропатии или нормальная, еще здоровая почка адекватно реагирует на повышенную нагрузку глюкозой и лишь потом, постепенно развивается нарушение функции почки. Следовательно, при оценке клинических состояний важно отличать нарушенную функцию от реакции на изменившиеся условия в организме, вызывающие изменение работы почки, а также оценить особенности состояния системы регуляций. Анализ проблемы регуляции функций позволил нам высказать предположение, что система регуляции функций почки включает не 2 компонента, как обычно указывают в литературе (нейрогормональная регуляция), а 4 компонента системы регуляций, в число которых входят: 1) нервная регуляция, 2) эндокринная регуляция, 3) система аутоаидов, 4) влияние физико-химических факторов внеклеточной среды [6].

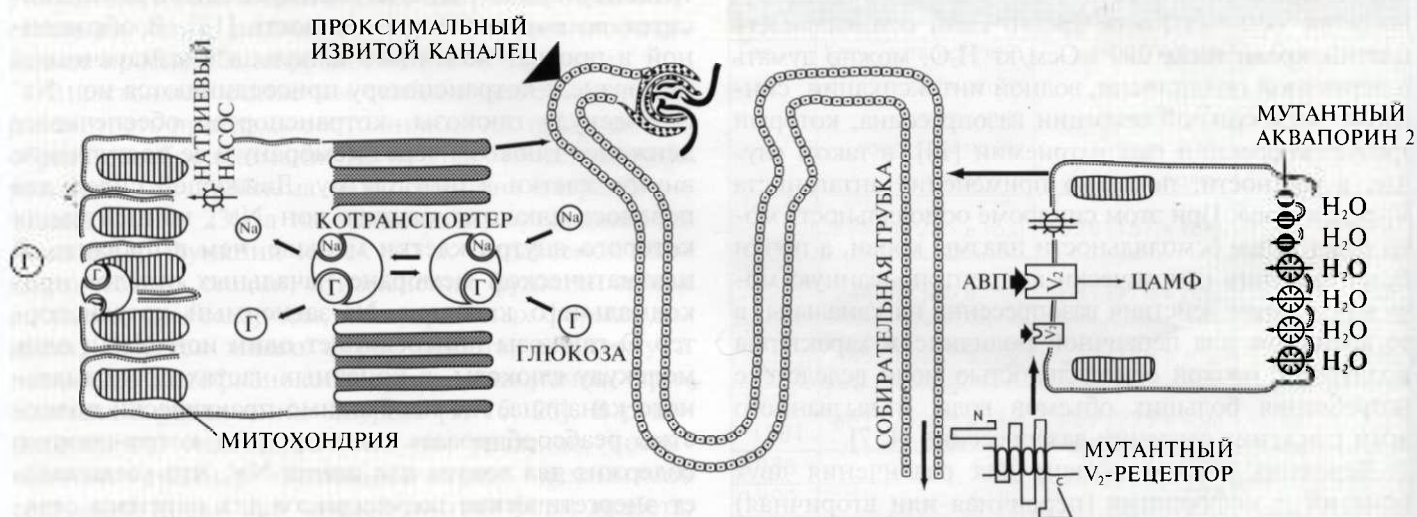
Сахарный диабет может быть следствием дефекта системы регуляции или собственно молекулярных механизмов трансмембранного транспорта глюкозы в клетках почечных канальцев, что будет сопровождаться глюкозурией [3, 8]. Рассмотрим основные элементы системы всасывания глюкозы (см. рисунок) и главные ее дефекты при диабете. Реабсорбция глюкозы клетками проксимальных отделов почечных канальцев включает несколько этапов. В люминальной плазматической мембране помимо системы переноса ионов натрия [12] имеется Na-зависимый котранспортер D-глюкозы, который клонирован и обеспечивает перенос в клетку из просвета молекулы глюкозы (см. рисунок), далее она перемещается к латеральной или базальной мембране, в которой при участии Na-независимого транспортера D-глюкозы молекула глюкозы переносится во внеклеточную жидкость [13]. В обращенной в просвет почечного канальца плазматической мембране к котранспортеру присоединяются ион Na^+ и молекула глюкозы, котранспортер обеспечивает движение глюкозы через мембрану и ее поступление внутрь клетки в цитоплазму. Движущей силой для переноса глюкозы служит ион Na^+ , концентрация которого внутри клетки меньше, чем в просвете. В плазматической мембране начальных отделов проксимального канальца Na-зависимый котранспортер D-глюкозы присоединяет один ион Na^+ и одну молекулу глюкозы, в конечных частях проксимального канальца, где необходимо практически полностью реабсорбировать глюкозу, этот котранспортер содержит два локуса для ионов Na^+ , что увеличивает энергетические возможности для переноса сахара. Na-зависимый котранспортер D-глюкозы ингибируется флоридзином, что приводит к глюкозурии, называемой флоридзиновым диабетом. Иные свойства у системы переноса глюкозы через базальную

плазматическую мембрану, где не требуется участия иона натрия для транспорта глюкозы из клетки в межклеточную жидкость (см. рисунок). Агликон флоретин не присоединяется к Na-зависимому транспортеру D-глюкозы в люминальной плазматической мембране, но блокирует функцию переносчика глюкозы в базальной мембране, где действует Na-независимый котранспортер D-глюкозы [13].

Физиологический механизм увеличения мочеотделения принципиально отличается при сахарном и несахарном диабете, независимо от того, обусловлен ли диабет отсутствием гормона или в его основе лежит генетический дефект клеток канальцев, которые не могут реабсорбировать глюкозу. При инсулинзависимом и инсулиннезависимом сахарном диабете увеличение диуреза основано на ультрафильтрации в клубочках большего, чем может реабсорбироваться в канальцах, количества глюкозы, из-за этого возрастает концентрация глюкозы в просвете проксимального извитого и прямого канальца. По механизму полиурии сахарный диабет — это осмотический диурез. Его суть состоит в следующем. В проксимальном сегменте нефрона стенка всегда проницаема для воды и имеется строго определенный градиент трансэпителиальной концентрации ионов натрия, которая не может быть ниже приблизительно 110 ммоль/л. Реабсорбция через стенку канальца в кровь глюкозы или иного порогового вещества (к ним относятся и аминокислоты) ограничена величиной максимальной способности к транспорту — T_m . Накопление молекул нереабсорбируемого осмотически активного вещества будет удерживать воду в просвете канальца, поскольку внутри проксимального канальца жидкость всегда изоосмотична плазме крови. В итоге, чем

больше будет концентрация нереабсорбируемого электролита или неэлектролита в просвете нефрона, тем ниже станет концентрация натрия в канальцевом содержимом данного участка проксимального сегмента нефрона. Так как порог реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона ограничен 110 ммоль/л, то после снижения его концентрации до этой величины из-за накопления глюкозы дальнейшая реабсорбция натрия прекращается и большие объемы канальцевой жидкости движутся в последующие отделы нефрона. В такой ситуации увеличенное количество жидкости переходит из проксимального сегмента в петлю Генле и дистальный сегмент нефрона. В этих частях канальца глюкоза и иные органические вещества не реабсорбируются, что и приводит к развитию осмотического диуреза, одним из проявлений которого служит глюкозурия.

На ранних стадиях заболевания увеличение диуреза может быть обусловлено дефектом системы регуляции (отсутствие инсулина), наследственным или врожденным дефектом системы транспорта (измененный вследствие мутации гена котранспортер глюкозы), либо избытком нереабсорбируемого вещества в просвете канальца (из-за гипергликемии). При сахарном диабете постепенно развивается нарушение функций клеток проксимального канальца. Причина состоит в том, что в норме клетки канальца реабсорбируют глюкозу при загрузке лишь половины общего числа котранспортеров, поскольку концентрация глюкозы в гломерулярном фильтрате составляет около 5 ммоль/л. При возрастании концентрации глюкозы с 5 в норме до 10 ммоль/л при начинающемся сахарном диабете постепенно происходит максимальная загрузка глюкозой системы



Локализация нарушений реабсорбции глюкозы и воды в нефроне при почечной глюкозурии и нефрогенном несахарном диабете.

Таблица 2

Формы диабета	
Форма диабета	Причина
Сахарный диабет (1 тип)	Инсулинзависимый
Сахарный диабет (2 тип)	Инсулиннезависимый
Почечная глюкозурия	Норма гликемии с нарушением реабсорбции глюкозы
Несахарный диабет	Снижение секреции вазопрессина
Несахарный нефрогенный диабет	Вазопрессинрезистентный диабет
Фосфат-диабет	Фосфатурия (первичная или вторичная)
Гипофизарный диабет	Гиперсекреция гормона роста
Бронзовый диабет	Поражение панкреатических β -клеток (гемохроматоз)
Адреналиновый диабет	Избыток секреции адреналина при феохромоцитоме
Аллоксановый диабет	Повреждение β -клеток поджелудочной железы
Солевой почечный диабет	Псевдогипоальдостеронизм
Тиреогенный диабет	Избыток тиреоидных гормонов
Стероидный диабет	Избыток глюкокортикоидов
Тиазидовый диабет	Повреждение β -клеток поджелудочной железы
Аминоацидурический диабет	Нарушение реабсорбции аминокислот

Таблица 3

Локализация изменений функции почки при разных формах диабета	
Локализация в почке	Диабет
Почечный клубочек (увеличение фильтрации глюкозы)	Инсулинзависимый сахарный диабет
	Инсулиннезависимый сахарный диабет
	Избыток адреналина (феохромоцитоме)
	Стероидный диабет
	Тиреогенный диабет
Проксимальный каналец	Почечная глюкозурия
	Фосфат-диабет
	Глюкозаминный диабет
	Флоридзиновый диабет
	Глюкоглицинурия
	Синдром де Тони – Дебре – Фанкони
Дистальный сегмент нефрона	Псевдогипоальдостеронизм
Собирательная трубка	Несахарный диабет (дефицит вазопрессина)
	Несахарный нефрогенный диабет (мутация гена V_2 -рецептора)
	Несахарный нефрогенный диабет (мутация гена аквапорина 2)

ее транспорта и интенсифицируется работа клеток по реабсорбции глюкозы.

Считаю необходимым обсудить ситуацию дебюта обоих типов диабета (инсулинзависимого и инсулиннезависимого), когда только появляются первые признаки глюкозурии, даже без сколько-нибудь значительной полиурии, при отсутствии микроальбуминурии. В этом состоянии, безусловно, определенное время клетки проксимального сегмента нефрона находятся в состоянии гиперфункции, быть может, в это время формируется предпосылка к развитию гиперфильтрации и иным проявлениям «доклинической» стадии диабета. По мере роста фильтрации глюкозы из-за нарастающей гипергликемии в просвете нефрона будет увеличиваться ее концентрация и ее реабсорбция из-за наличия еще свободных котранспортеров глюкозы. Эта ситуация будет продолжаться до того момента, когда будет достигнут T_m глюкозы. В этом состоянии почти удваивается по сравнению с нормой нагрузка клеток проксимального канальца глюкозой, возрастает ее транспорт в кровь и нагрузка по реабсорбции глюкозы на каждую клетку. Эта еще неощущаемая субъектом ситуация лишена клинической симптоматики, но уже происходит интенсивная работа клеток проксимального канальца. Именно с этого события, вероятно, следовало бы вести отсчет времени до наступления клинических проявлений и строить профилактику диабетической нефропатии уже на этой стадии, чтобы предотвратить последующую гиперфильтрацию и иные проявления диабетической нефропатии.

Иной механизм возрастания мочеотделения характерен для центрального и нефрогенного несахарного диабета. В основе возрастания диуреза в этом случае лежит низкая осмотическая проницаемость стенки собирательной трубки, сохраняется способность и эффективность канальцевой реабсорбции глюкозы, аминокислот, ионов натрия и хлора, в итоге выделяется гипотоническая моча. При несахарном диабете остается неизменной функция проксимального отдела нефрона. Суть патологических изменений при этой форме диабета состоит в снижении проницаемости конечных отделов нефрона и собирательных трубок для воды из-за отсутствия вазопрессина или дефекта клеточной системы реакции на антидиуретический гормон и регуляции водной проницаемости. Происходит возрастание экскреции воды с мочой при сохраненной интенсивности реабсорбции ионов и неэлектролитов. Объем выводимой почкой жидкости может достигать 15 мл/мин, то есть превышать 20 л в сутки. В настоящее время детально установлены многие звенья механизма осмотического разведения мочи и развития несахарного диабета. При гипофизарном несахарном диабете имеется дефект секреции вазопрессина или

секретируется дефектный гормон. Возможна и иная патологическая ситуация, когда нарушена функция осморорецепторов и нейроны, секретирующие вазопрессин, не получают соответствующих импульсов. В этом случае для дифференциальной диагностики используют введение никотина, который способен стимулировать секрецию вазопрессина, минуя активацию осморорецепторов (табл. 2, 3).

Существенный прогресс был достигнут в понимании природы нефрогенного несахарного диабета. Одна из форм этого заболевания обусловлена дефектом гена V_2 -рецептора [4]. В результате синтезируется дефектный V_2 -рецептор, неспособный реагировать на вазопрессин (см. рисунок). В норме стимуляция этого рецептора вазопрессином у человека приводит к активации аденилциклазы и образованию в клетке цАМФ [5, 25]. В дальнейшем этот второй посредник влияет в цитоплазме на протеинкиназу А, что обеспечивает встраивание в люминальную мембрану клетки собирательной трубки водного канала — аквапорина 2 (см. рисунок). Это и обуславливает увеличение проницаемости для воды, возможность ее реабсорбции по осмотическому градиенту во внеклеточную жидкость и в кровь. Выявлены формы несахарного диабета, обусловленные мутацией гена аквапорина 2 (в отличие от нормальных, патологически измененные вследствие мутации гена водные каналы в люминальной мембране затемнены) [17, 19]. Обнаружено изменение экспрессии в почке аквапорина 2 и транспортера мочевины и при сахарном диабете [11].

Увеличение диуреза и снижение эффективности вазопрессина может зависеть от увеличения интенсивности локальной секреции простагландинов, в

частности простагландина E_2 , образующегося в мозговом веществе почки [9]. При увеличенной секреции простагландина E_2 в клетках собирательных трубок почки образуется больше O г белка, что тормозит активацию аденилциклазы в присутствии вазопрессина и снижает эффективность влияния на почку этого гормона [15]. Оказалось, что повышение локальной секреции простагландина E_2 лежит в основе механизма конкурентных отношений с вазопрессином [20] и может быть одной из причин полиурии при ночном энурезе у детей [18] (наряду со снижением секреции вазопрессина [24]), а также в основе компенсаторной полиурии у пациентов с ХПН [21], что клинически весьма полезно.

Таким образом, функциональная оценка состояния почки вносит существенный вклад и в постановку диагноза диабета, и в разработку стратегии лечения. Представленные в статье данные для оценки состояния почки требуют не только учета функций системы нервной регуляции, эндокринного статуса пациента, но и возможной роли в патогенезе заболевания скорости и характера секреции аутокоидов и анализа физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Выявление ряда новых компонентов систем реабсорбции глюкозы и регуляции проницаемости для воды требует сосредоточить особое внимание на использовании функциональных нагрузочных проб, чтобы в доклинической стадии наметить способы превентивного лечения диабета и тем самым замедлить развитие нефропатии.

Благодарность. Работа поддержана Российским Фондом фундаментальных исследований (гранты 02-04-48065 и 00-15-97803) и Программой Президиума РАН.

Литература

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М., 2000.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М., 2000.
- Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. - Л., 1989.
- Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. Пер. с англ. - М., СПб., 2001.
- Наточин Ю.В. // Физиология почки и водно-солевого обмена. Основы современной физиологии. - СПб. 1993. - С. 449-465.
- Наточин Ю.В. // Росс. физиол. журн. - 2002. - Т. 88. - № 2. - С. 129-143.
- Наточин Ю.В., Немцов В.И., Эмануэль В.Л. Биохимия крови и диагностика. - СПб., 1993.
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. - СПб., 1997.
- Перов Ю.Л. // Физиология почки и водно-солевого обмена. Основы современной физиологии/Под ред Ю.В.Наточина. - СПб., 1993. - С. 494-552.
- Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и соавт. // Тер. архив. - 1999. - №6.-С. 38-41.
- Bardoux P., Ahloulay M., Le Maout S. et al. // Diabetologia. - 2001 - Vol. 44(5) - P. 637-645.
- Greger R. // Am. J. Med. Sci. - 2000. - Vol. 319.-N1.-P. 51-62.
- Greger R. // Comprehensive human physiology. / Ed. R. Greger, U. Windhorst - Berlin, Heidelberg, 1996. -Vol. 2. -P. 1517-1544.
- Gross P. // Semin. Nephrol. - 2001. - Vol. 21.-N3.-P. 269-272.
- Jackson E.K. // The pharmacological basis of therapeutics /Ed. by J.G.Hardman et al. - N.Y., 1996.-P.715-731.
- Kovach L., Lichardus T. Vasopressin: disturbed secretion and its effects. - Dordrecht, 1989.
- Kuwahara M., Iwai K., Ooeda T. et al. // Am. J. Hum. Genet. - 2001.- Vol. 69(4). - P. 738-748.
- Kuznetsova A.A., Shakhmatova E.I., Prutskova N.P., Natochin Y.V. // Scand. J. Urol. Nephrol. - 2000. - Vol. 34. - N 1. - P. 27-31.
- Kwon T.H., Hager H., Nejsum L.N. et al. // Semin. Nephrol. - 2001. - Vol. 21(3). - P. 231-238.
- Natochin Y.V., Pamova R. G., Shakhmatova E.I. et al. // Eur. J. Physiol. - 1996. - Vol. 433.-P. 136-145.
- Natochin Yu.V., Bogolepova A.E., Kuznetsova A.A., Shakhmatova E.I. // Scand. J. Urol. Nephrol. - 2000. - Vol. 34. -P. 327-330.
- Nielsen S., Chou —, Marples D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - Vol. 92. - P. 1013-1017.
- Ritz E., Fliser D., Siebeis M. // Massry and Glasscock's textbook of nephrology/ Ed. by S. Massry, R. Glasscock, 3rd ed. - Baltimore, 1995. - P. 894-912.
- Robertson G., Rittig S., Kovach L. et al. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1999. - Vol. 33, Suppl.202.-P.36-38.
- Sutherland E.W. // Nobel lectures in physiology and medicine. / Ed. J. Lindstrein - Singapore, 1992. - P. 5-23.
- Ward D.T., Yau S.K., Mee A.P. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - Vol. 12(4). P. 779-790.