

Ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

^{1,2}Аникеева Т.П., ¹Волчанский Е.И.

¹ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
(ректор — академик РАМН В.И.Петров)

²Волгоградская областная детская клиническая больница, Волгоград
(глав. врач — к.м.н. С.А. Емельянова)

Цель. Определить диагностическую и прогностическую роль гемодинамических показателей и состояния функции эндотелия (ФЭ): эндотелийзависимой вазоконстрикции (ЭЗВК) и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при формирующейся диабетической нефропатии (ДН).

Материалы и методы. В эндокринологическом отделении Волгоградской областной детской клинической больницы проведено обследование 155 детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа (СД1), проживающих в Волгограде и Волгоградской области, в возрасте от 9 до 17 лет с длительностью заболевания от 1 года до 14 лет. Пациенты были разделены на 3 группы по длительности заболевания. Изучение состояния ФЭ и артериолярного тонуса (АТ) детям проводилось реовазографическим методом. Величина тонуса артериол вычислялась по растяжимости сосудов пульсовой волной на основании тетраполярной реовазографии плеча и ее первой производной. Регистрация реограмм производилась с помощью аппаратно-программного комплекса «Валента». Исследование ФЭ проводилось путем применения пробы с реактивной (рабочей) гиперемией при окклюзии сосудов плеча в течение 4 минут и декомпрессии, регистрация реовазограммы производилась во время окклюзии.

Результаты. У детей с СД1 выявлено увеличение ЭЗВК и истощение ЭЗВД, диагностируемые до появления микроальбуминурии (МАУ), характерной для ранней стадии ДН.

Заключение. Изменения ФЭ, определенные при оценке АТ, ЭЗВК, ЭЗВД у детей с СД1 до появления МАУ, позволяют выделить пациентов с высокой степенью риска развития сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийзависимая вазоконстрикция

Preclinical diagnosis of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes

^{1,2}Anikeeva T.P., ¹Volchanskiy E.I.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

²Volgograd Regional Children's Clinical Hospital, Volgograd

Aim. To evaluate the diagnostic and prognostic value of hemodynamic characteristics and endothelial function (EF), viz. endothelium-dependent vasodilation (EDVD) and vasoconstriction (EDVC), during development of diabetic nephropathy (DN).

Materials and methods. A total of 155 children and adolescents aged 9–17 years (residents of Volgograd) with type 1 diabetes mellitus (DM1) from 1 to 14 years in duration were examined at the Endocrinological Department of the Regional Children's Clinical Hospital. The patients were divided into 3 groups depending on DM1 duration. EF and arteriolar tone (AT) were determined by the rheovasographic method. AT was calculated from vascular distension by a pulse wave based on tetrapolar rheovasography of the shoulder and its first derivative. Rheograms were registered using the Valenta software-hardware system. EF was evaluated in a reactive (working) hyperemia test with occlusion of blood vessels in the arm for 4 min followed by decompression; these procedures resulted in an abrupt acceleration of blood flow and endothelium response to shear stress by EDVD. EDVC was determined by occlusion of blood flow in the wrist area that caused its steady decline in the brachial artery and a decrease of its diameter suggesting enhanced vascular tone. Rheovasography was performed during occlusion.

Results. Children with DM1 showed enhanced EDVC and impaired EDVD diagnosed before manifestation of microalbuminuria (MAU) characteristic of early DM1.

Conclusion. Changes of EF determined from AT, EDVD and EDVC in children with DM1 before manifestation of microalbuminuria make it possible to identify patients at risk of vascular complications.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, endothelial dysfunction, endothelium vasodilatation, endothelium, vasoconstriction

В настоящее время клиническая стадия диабетической нефропатии (ДН) диагностируется, при выявлении микроальбуминурии (МАУ). Принято считать, что при сахарном диабете 1 типа (СД1) МАУ определяется обычно не ранее чем через 5 лет от начала заболевания [1]. Однако имеются указания на то, что нарушения функции эндотелия (ФЭ) микрососудов отмечаются уже в первые годы развития болезни и играют важную роль в развитии начальных стадий ДН и прогрессировании данного осложнения [2, 3, 4].

Отмечено неблагоприятное влияние нестабильности гликемии и хронической гипергликемии на функциональное состояние эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД). Усиление десквамативных процессов в эндотелии у детей с СД1 отмечается уже при манифестации заболевания, при длительности его более года происходит исто-

щение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), более трех лет — появляются признаки деэндотелизации стенки сосудов, что становится причиной нарушения гемодинамики и является одним из патогенетических механизмов формирования диабетических микроангиопатий различной локализации [4, 5].

Одним из методов диагностики ЭД является оценка содержания в крови циркулирующих факторов, регулирующих вазодилатацию, вазоконстрикцию, пролиферацию, процессы коагуляции [6]. Лабораторными методами определяются уровни эндотелина 1–21 в сыворотке крови, sE-селектина, оксида азота (NO), исследуются молекулы межклеточной адгезии и молекулы адгезии сосудистых клеток, а также состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза и др. [3, 7]. Следует отметить, что эти методы являются инвазивными, дорогостоящими и трудоемкими.

Неинвазивные альтернативные методы исследования ФЭ — реоангиография, доплеровская флоуметрия, определение размеров плечевой артерии по Целлермайеру с применением различных проб [4, 5, 8, 9].

Определение ЭД у детей и подростков с СД1 возможно доступными и недорогими методами функциональной диагностики.

Целью работы явилось изучение ФЭ (эндотелийзависимой вазоконстрикции (ЭЗВК), ЭЗВД), тонуса артериол, гемодинамики, гликемии и альбуминурии у детей, страдающих СД1, для улучшения ранней диагностики ДН.

Материалы и методы

В условиях стационара проведено обследование 155 детей и подростков (67 девочек и 88 мальчиков), больных СД1 и проживающих в Волгограде и Волгоградской области, в возрасте от 9 до 17 лет с длительностью заболевания от 1 года до 14 лет. Пациенты были разделены на 3 группы по длительности заболевания: 1 группа — до 1 года; 2 группа — 1–5 лет; 3 группа — 5 лет и более. Критериями включения были дети, больные СД1, в возрасте от 9 до 17 лет, находящиеся на интенсифицированной схеме введения инсулина, с различной степенью компенсации углеводного обмена и различной длительностью заболевания. Критериями исключения были коматозные состояния у детей, вторичные гипертензии, врожденные и приобретенные (острые и хронические) заболевания почек, соматические заболевания в острой стадии в сочетании с СД1.

Измерение артериального давления проводилось, согласно рекомендациям, по способу Короткова в состоянии эмоционального покоя, на обеих руках в положении сидя трехкратно. Результат оценивали по центильным рядам в соответствии с физическим развитием, учитывались значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Величина ударного объема (УО) и минутного объема кровообращения (МОК) определялись методом трансторакальной тетраполярной реографии с расчетом по Кубичику. Должные величины показателей определялись по величинам основного обмена. Рассчитывались значения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), удельное периферическое сопротивление (УПС), сердечный индекс (СИ).

Уровень гликемии определялся ферментативным, амперометрическим методом на анализаторе глюкозы и лактата Biosen C Line (EKF). Для оценки компенсации углеводного обмена проводилось определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}%) методом обратного аффинного анализа на рефрактометре Нусо Card Reader II. При уровне HbA_{1c} от 6 до 7,5% пациенты считались компенсированными.

Состояние жирового обмена оценивалось по уровню триглицеридов, общего холестерина и β-липопротеидов. Их уровень определялся энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Eos Bravo Forte, фирма Hospitex Diagnostics.

Азотовыделительная функция почек оценивалась по уровню мочевины методом энзиматической, ультрафиолетовой, двухточечной кинетики и креатинина крови методом Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе Eos Bravo Forte (фирма Hospitex Diagnostics). Для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) обследуемым детям проводилась проба Реберга.

Диагностика стадий ДН проводилась в соответствии с рекомендациями, опубликованными в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. МАУ определялась методом твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа на рефрактометре Нусо Card Reader II.

Изучение ФЭ и артериолярного тонуса (АТ) детям проводилось реовазографическим методом.

Величина АТ вычислялась по растяжимости сосудов пульсовой волны по методике, разработанной Е.И. Волчанским (авторское свидетельство № 1163842, 1984 г.), на основании тетраполярной реовазографии плеча и ее первой производной. Величина сосудистого тонуса вычислялась в условных единицах Ом/мм рт. ст. Регистрация реограмм производилась с помощью многофункциональной системы «Валента» в горизонтальном положении пациента.

Исследование ЭД проводилось путем применения пробы с реактивной (рабочей) гиперемией при окклюзии сосудов плеча в течение 4 минут, после чего резко ускорялся кровоток, и эндотелий реагировал на напряжение сдвига дилатацией (ЭЗВД). ЭЗВК определяли при окклюзии кровотока в области запястья, при этом отмечалось стойкое снижение скорости кровотока в плечевой артерии и уменьшение ее диаметра, свидетельствующее о повышении сосудистого тонуса.

Увеличение исходного АТ у пациентов, по сравнению с нормальными показателями, расценивалось как повышение ЭЗВК, а окклюзионная проба диагностировала дополнительный резерв вазоконстрикции. Снижение АТ расценивалось как увеличение ЭЗВД и напряжение этой функции, проба с реактивной (рабочей) гиперемией свидетельствовала о дополнительном резерве ЭЗВД [5]. Нормативные величины у здоровых лиц: суммарная ЭЗВК — 25–26% и суммарная ЭЗВД — 42–44%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica.

Перед включением в исследование родителями пациентов подписывалось информированное согласие.

Результаты и обсуждение

У всех детей и подростков на 1 году заболевания (1 группа) отмечено достоверное снижение САД и ДАД, увеличение УО, и МОК, сопровождавшееся повышением ОПСС, УПС, а также увеличением ЭЗВД, снижение АТ по сравнению с другими группами. ЭЗВК не превышала нормальные показатели. У пациентов этой группы не выявлялась альбуминурия. Отмечена умеренная декомпенсация углеводного обмена. Следует отметить, что у данной группы пациентов увеличенный уровень ЭЗВД коррелировал с величинами САД ($r=+0,41$) и ДАД ($r=+0,43$). Эти факты свидетельствуют о развитии ЭД уже на 1 году заболевания СД1. Изменения артериального давления, АТ, ЭЗВД можно расценивать как реакцию на фиксацию глюкозы в клетках, в том числе и эндотелия. Важен тот факт, что у 5 пациентов было выявлено существенное повышение АТ (1433,4–1929,7 Ед) и у 7 пациентов повышение ЭЗВК до 30,4–81,1%, свидетельствующие о более выраженном нарушении функции эндотелия с явлениями гипертонуса микроциркуляторного русла еще до появления МАУ. У 10 пациентов этой группы отмечено достоверное увеличение ЭЗВД до 58,9–78,3%. Но у 12 больных выявлено достоверное уменьшение ЭЗВД до 14,4–33,9%, что свидетельствует о ее истощении.

При изучении гемодинамики, лабораторных показателей и ЭД у 49 пациентов (21 девочка и 28 мальчиков) с длительностью заболевания 1–5 лет выявлено снижение САД, ДАД, увеличение УО, МОК с развитием гиперкинетического типа кровообращения, снижение ОПСС, УПС. В целом по группе отмечено достоверное повышение АТ, но у 36,2% больных АТ был достоверно повышен. ЭЗВК достоверно была увеличена у 47,3% пациентов. Общая тенденция к снижению (истощению) ЭЗВД сопровождалась достоверным ее уменьшением у 36,2% больных. Все эти изменения происходили при увеличивающейся декомпенсации углеводного обмена. У 19,5% детей и подростков выявлена МАУ

Таблица 1

Гемодинамические и лабораторные показатели детей исследуемых групп в зависимости от длительности заболевания (M±m)

Показатели	Длительность заболевания (годы)		
	0–1 (n=29)	1–5 (n=49)	Более 5 (n=79)
САД, мм рт.ст.	94,93±2,08***	104,04±1,75	104,62±1,18
ДАД, мм рт.ст.	59,24±1,51***	63,43±1,34	65,59±0,97
УО, мл	82,58±7,90	72,65±7,43	70,26±9,03
МОК, л/мин	5,65±0,50	5,32±0,52	4,89±0,31
ОПСС, ед.	1637,65±515,72	1582,71±148,77	1546,71±98,91
УПС, ед.	31,23±11,55	26,03±2,07	27,34±2,0
АТ, ед.	1026,24±74,17***	1381,97±81,39	1428,25±70,07
ЭЗБК, %	21,94±5,87***	44,19±4,20^	59,50±5,03
ЭЗВД, %	48,16±4,45*	37,80±3,66	37,14±2,74
НbA _{1c} , %	8,20±0,48	9,01±0,32	8,71±0,21
МАУ, мг/сутки	0	28,20±12,79	38,25±6,48
Гликемия натощак, ммоль/л	7,98±52	10,02±0,61^	8,41±0,49
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,4±0,77	10,12±0,65	10,39±0,57
Триглицериды, ммоль/л	0,83±0,19	1,11±0,12	1,13±0,10
Холестерин, ммоль/л	3,66±0,14***	4,44±0,15	4,72±0,13
В-липопротеины, ед.	35,37±1,75***	32,75±2,01^^	48,68±3,86
Мочевина, ммоль/л	5,22±0,31	5,18±0,20	4,79±0,16
Креатинин крови, мкмоль/л	81,2±2,37	82,71±2,19	85,94±2,58

Примечание: * – достоверность отличий 1 группы от остальных (p<0,05), ** – достоверность отличий 1 группы от остальных (p<0,01),

*** – достоверность отличий 1 группы от остальных (p<0,001), ^ – достоверность отличий между 2 и 3 группами (p<0,05),

^^ – достоверность отличий между 2 и 3 группами (p<0,01), ^^ – достоверность отличий между 2 и 3 группами (p<0,001).

(от 31,0 до 500 мг/сутки) при длительности заболевания 2–4 года. Важно отметить, что у 16 подростков достоверное увеличение АТ, ЭЗБК, истощение ЭЗВД происходили при отсутствии МАУ (таблица 1).

Результаты исследования 77 пациентов (32 девочки и 45 мальчиков) 3 группы с длительностью заболевания более 5 лет выявили снижение САД, ДАД, ОПСС, УПС и увеличение УО, МОК (гиперкинетический тип кровообращения), но отмечено повышение САД у 8 подростков в пределах 1 степени гипертензии с выраженной ЭД и МАУ. В этой группе также зафиксирована декомпенсация углеводного обмена (увеличение НbA_{1c} до 8,7%). У 1/3 обследованных (32,5%) существенно и достоверно повышался АТ, более чем у половины (56,7%) резко возросла ЭЗБК, а у 47,3% пациентов отмечено достоверное истощение ЭЗВД (от 30,4 до 5,6%). МАУ выявлена у 24 больных (31,8%) с колебаниями от 35,4 до 500 мг/сутки. Изменения ФЭ и АТ совпали с наличием различного уровня МАУ у 20 из 24 детей и подростков с длительностью заболевания более 5 лет. У 18 обследуемых пациентов характерные нарушения ФЭ и АТ были выявлены при отсутствии МАУ.

Отмечены умеренные корреляции АТ с МАУ и САД, а также ЭЗБК и ЭЗВД с МАУ у детей и подростков с СД1 и ДН (таблица 2). Учитывая диагностическое значение МАУ как маркера ДН и выявленную связь с АТ, ЭЗБК, ЭЗВД, можно

предположить, что показатели ЭД являются также диагностическими критериями развивающегося поражения почек у пациентов с СД1. Следует отметить, что ЭД проявляется значительно раньше появления МАУ и отражает доклиническую (раннюю) стадию развития осложнений при СД1 у детей и подростков.

Значимая корреляционная связь соответствует при r от 0,3 до 0,5 – умеренной; при r от 0,5 до 0,7 – сильной; при p<0,05 (t≥2,5)

Представляет существенную значимость сравнение нарушений ФЭ с МАУ как критерия ранней диагностики ДН.

Сравнение скринингового теста ЭЗБК с МАУ у 49 детей и подростков с СД1 при развитии ДН выявило критерии значения этого метода:

специфичность = 66,7%, показатель достоверности выделения количества больных, не имеющих ДН;

чувствительность метода = 73,9%, этот тест дает достоверность выявления больных с наличием ДН.

Прогностическая ценность положительного результата теста по ЭД = 94,4%. При наличии у больного ДН этот показатель оценивает вероятность достоверности диагностики.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста – 7%, показатель определяет достоверность отсутствия ДН у пациентов в связи с ее возможным развитием в последующем времени.

Индекс точности – 73,5%, свидетельствует о степени достоверности и правильности диагностических тестов.

Таким образом, определение ЭД, в частности ЭЗБК (АТ) имеет большое значение в диагностике начальной стадии ДН у детей с СД1 с длительностью заболевания от 5 до 14 лет. Приведенные данные дают возможность ранней диагностики начала ДН, обоснованного исключения детей и подростков, не имеющих этого состояния по показателям специфичности, определения вероятности ДН и ее дальнейшего развития по прогностической ценности положительного результата теста и определение достоверных результатов по индексу точности.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (r) МАУ, ФЭ, НbA _{1c} и АД у детей и подростков с СД1 и ДН (n=49)						
	САД	ДАД	НbA _{1c}	МАУ	АТ	ЭЗБК
ДАД	+0,49*					
НbA _{1c}	-0,54**	-0,44*				
МАУ	+0,43*	+0,49*	-0,14			
АТ	+0,61**	+0,40*	+0,22	+0,46*		
ЭЗБК	+0,35*	-0,19	+0,21	+0,48*	+0,58**	
ЭЗВД	-0,40*	-0,14	+0,34*	-0,50*	-0,38*	-0,39*

Заключение

Диагностика ДН по МАУ является запоздалой, т.к. МАУ отражает уже произошедшие изменения в форме микроангиопатии в результате выраженных нарушений ФЭ в микроциркуляторном бассейне. Определение АТ, ЭЗВК, ЭЗВД

для выявления начальной ЭД до появления белка в моче позволит выделить группы детей и подростков с высокой степенью риска развития сосудистых осложнений в первые годы болезни, что диктует необходимость проведения профилактики ДН в более ранние сроки и дает возможность контроля эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия: Библиотека практического врача. – М.: Медицина, 2001. – 98 с.
2. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Рогова И.П., Надеев А.П. Почка при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2008. – 272 с.
3. Закляков И.К. Сравнительная оценка клинко-диагностической значимости некоторых адгезивных молекул в ранней диагностике микроангиопатий у больных сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 2009. – 19 с.
4. Энерт А.В., Иванов С.Н., Самойлова Ю.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2 – С.38–43.
5. Волчанский Е.И., Жидких А.Н., Стаценко М.Е., Снигур А.Ю., Сизова А.Ю. Возможности импедансометрии в оценке эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией // Пермский медицинский журнал. – 2008. – Т. XXV, №1. – С.49–53.
6. Котельницкая Л.И., Ханшева Л.А. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией: Учебное пособие. – М., 2006. – 48 с.
7. Кретова Е.Ю. Нарушение системы гомеостаза в различные возрастные периоды у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – С. 3–4.
8. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков / 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2004. – 44 с.
9. Celermajor D.J. Non-invasive detection in children and adults at risk atherosclerosis. – 1988. – Vol. 78. – P. 941–950.

Аникеева Татьяна Петровна

аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
E-mail: tpanikeeva@mail.ru

Волчанский Евгений Игнатьевич

д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград