

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Цель: определить клинико-функциональную характеристику поражения почек при сахарном диабете (СД) I типа у детей для установления критериев прогнозирования и ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН).

Пациенты и методы: обследовано 125 больных 4–18 лет с СД 1 типа. Функцию почек оценивали с помощью определения сывороточной концентрации цистатина С и расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Хоука.

Результаты и обсуждение: у большинства больных с СД 1 типа, имеющих ДН, медиана возраста отмечалась на 2,5 года больше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Выявлен высокий риск развития ДН у детей с ранней манифестацией заболевания (в 51,7% случаев – до 5 лет жизни) и продолжительностью СД более 10 лет. ДН в 100% сочетается с другими осложнениями заболевания: нейропатией, ретинопатией. У пациентов с ДН выявлены более низкие значения веса при рождении: 3100 (2800–3400) г против 3280 (3100–3600) г. При оценке физического развития больше половины детей имеют дисгармоничное физическое развитие. Оценка уровней АД выявила его повышение у большей части больных с ДН. У большинства пациентов с ДН (72,4%) отмечены признаки дислипидемии, что значительно превышает аналогичный показатель в группе сравнения (29,2%, $p < 0,005$).

Выводы: факторами риска формирования ДН у детей являются возраст старше 15 лет, длительность заболевания более 10 лет, наличие нейропатии, ретинопатии, катаракты и сочетания указанных осложнений, низкий рост, артериальная гипертензия, нарушения липидного спектра плазмы крови.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, дети, диабетическая нефропатия.

O.V. KISELNIKOVA, L.I. MOZZHUKHINA, E.M. SPIVAK

FGBOU IN «Yaroslavl State Medical University» of Ministry of Health of Russia Yaroslavl

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN

Objective: To determine the clinical and functional characteristics of kidney damage in diabetes mellitus (DM) type I in children to establish the criteria for the prediction and early diagnosis of diabetic nephropathy (DN).

Patients and methods. A total of 125 patients 4–18 years with type 1 diabetes. Kidney function was assessed by determining serum cystatin C and calculation of glomerular filtration rate (GFR) using the formula Hawke.

Results and discussion: the majority of patients with type 1 diabetes with the NAM, the median age was observed for 2.5 years more than in the comparison group ($p < 0.01$). The high risk of developing MD in children with early-onset disease (51.7% of cases – up to 5 years of life) and the duration of diabetes for over 10 years. Nam 100% combined with other disease complications: neuropathy, retinopathy. In patients with DN revealed lower values of birth weight: 3,100 (2800–3400) c. against 3280 (3100–3600) c. In assessing the physical development of children, more than half have a disharmonious physical development. Assessment of blood pressure levels revealed its increase in most of the patients with DN. The majority of patients with DN (72.4%) marked signs of dyslipidemia, which is significantly higher than in the comparison group (29.2%, $p < 0.005$).

Conclusions: The risk factors for the formation of NAM in children are older than 15 years, disease duration of more than 10 years, presence of neuropathy, retinopathy, cataract, and combinations of these complications, low growth, hypertension, lipid spectrum of the blood plasma.

Keywords: type I diabetes mellitus, children, diabetic nephropathy.

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета (СД) и нередко определяет его неблагоприятный исход [1, 2]. Показано, что ДН далеко не всегда распознается своевременно, чему способствует скрытое течение с отсутствием манифестной клинической симптоматики. Между тем в начальных стадиях развития при условии рано начатого адекватного лечения она является обратимой. В связи с этим ранняя диагностика ДН является одним из актуальных вопросов диабетологии [1–3].

Традиционно для верификации ДН рекомендуется использование двух показателей: уровня микроальбуминурии (МАУ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1, 3, 4]. Однако изменения данных параметров появляются, как правило, на поздних стадиях нефропатии, когда патологический процесс в почках приобретает необрати-

мый и прогрессирующий характер. Кроме того, МАУ и увеличение плазменной концентрации креатинина не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, так как могут иметь экстраренальное происхождение [2, 5]. Поэтому продолжается поиск новых информативных маркеров почечного повреждения у детей. В последние годы с этой целью у взрослых предложено использование сывороточного уровня цистатина С. Благодаря своим физико-химическим свойствам этот белок свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется в канальцах, не возвращаясь в системный кровоток, что дает возможность рассматривать его в качестве индикатора СКФ [6, 7]. Однако диагностическое значение цистатина С как маркера функции почек у детей остается малоизученным.

Цель исследования – клинико-функциональная характеристика поражения почек при сахарном диабете I типа

в детском возрасте для установления критериев прогнозирования и ранней диагностики диабетической нефропатии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные наблюдения за 125 пациентами с сахарным диабетом I типа в возрасте от 4 до 18 лет, верифицированным в соответствии с Консенсусом ISPAD (2009).

Больные были распределены на 2 группы: основную и сравнения. В первую из них вошло 29 детей, у которых течение СД осложнялось диабетической нефропатией. Диагноз ДН ставили по классификации С.Е. Mogensen (1983) и критериям, отраженным в положениях Сент-Винсентской декларации (1999). Группа сравнения сформирована из 96 пациентов с СД I типа, но без признаков почечного повреждения.

Обследование осуществлялось по общепринятой схеме этапной диагностики СД и федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с эндокринной патологией. Оно включало в себя клинико-anamnestический, лабораторные, инструментальные методы, консультации специалистов, а также определение сывороточной концентрации цистатина С и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Хоука. Цифровой материал обработан математически с помощью пакета прикладных программ StatPlus 2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гендерных различий в частоте ДН не установлено (табл. 1). При этом большинство больных, имеющих данное осложнение СД, старше 15 лет, а медиана возраста у них на 2,5 года больше, чем в группе сравнения, 16,5 (10,0–16,0) против 14,0 (10,0–16,0) ($p < 0,01$). Следовательно, нейроэндокринный дисбаланс, сопутствующий

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД, осложненным ДН (%)

Признак	Градация	Группы пациентов	
		Сравнения	Основная
Пол	Мужской	43,8	48,3
	Женский	56,2	51,7
Возраст больных	До 10 лет	19,8	0,0***
	10–14 лет	36,5	13,8*
	15–18 лет	43,7	86,2***
Длительность СД	Менее 5 лет	46,8	10,3***
	5–10 лет	36,5	31,0
	Более 10 лет	16,7	58,7***
Возраст манифестации СД	Менее 5 лет	33,3	51,7**
	5–10 лет	43,7	37,9
	Более 10 лет	23,0	10,4

Примечание: знаками *, ** и *** обозначены достоверные межгрупповые различия при значениях $p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,005$ соответственно.

Таблица 2. Частота и структура осложнений СД у пациентов с ДН

Осложнения СД	Группы пациентов	
	Сравнения	Основная
Нет осложнений	35,4	0,0***
Одно осложнение	40,6	3,4***
Сочетание 2 осложнений	14,6	65,6***
Сочетание 3 и более осложнений	5,2	31,0***
Нейропатия	55,2	100,0***
Ретинопатия	31,3	93,1***
Катаракта	7,3	31,0***
Микроангиопатия	0,0	3,4

половому созреванию, можно рассматривать в качестве одного из факторов риска ДН у подростков.

Продолжительность СД у больных с ДН вдвое выше: 10,5 лет (8,0–13,0) против 5,0 (3,0–8,0) в группе сравнения, $p < 0,005$. Одновременно возраст дебюта диабета у них достоверно ниже: 5,0 (4,0–8,0) против 7,0 (4,0–10,0) лет ($p < 0,05$); в половине случаев (51,7%) манифестация его клинических проявлений отмечалась до 5 лет жизни. Эти данные подтверждают наличие прямой связи высокого риска ДН с ранним началом и длительностью СД I типа у детей.

Традиционно для верификации ДН рекомендуется использование двух показателей: уровня микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации

Анализ течения СД (табл. 2) показал, что ДН у детей и подростков во всех случаях сочетается с другими осложнениями заболевания, самые частые из которых – нейропатия и непролиферативная ретинопатия диагностируются практически у каждого больного основной группы; почти у трети из них имеет место катаракта. Таким образом, можно сделать заключение о том, что осложненное течение СД в значительной степени способствует ДН.

При изучении анамнеза жизни установлено, что пациенты с ДН характеризуются более низкими значениями веса при рождении: 3100 (2800–3400) г против 3280 (3100–3600) г и масса-ростового индекса: 60,0 (56,3–63,0) г/см против 63,9 (60,4–67,3) г/см ($p < 0,005$). В трети случаев (37,9%) в неонатальном периоде у них был диагностирован синдром задержки внутриутробного развития (против 14,6% в группе сравнения, $p < 0,05$). Недостаточная масса тела при рождении рассматривается как фактор риска хронической болезни почек. Это может быть связано с олигонефронией из-за внутриутробного нарушения роста почек, что, несомненно,

оказывает влияние на развитие вторичных нефропатий, в том числе и ДН [8].

Больше половины детей с ДН (51,7%) имеют дисгармоничное физическое развитие (в группе сравнения лишь 32,3%, $p < 0,05$). Межгрупповые различия выражаются более частой регистрацией избытка массы тела (31,0% против 13,5%, $p < 0,05$) и особенно низкого роста (20,7% против 1,0%, $p < 0,005$).

Одним из симптомов ДН у взрослых лиц является артериальная гипертензия [1, 3, 4]. Этот симптом не характерен для ранних стадий ДН, и считается, что повышение артериального давления появляется, как правило, спустя 10–15 лет после дебюта СД I типа на фоне микроальбуминурии (3-я стадия ДН).

Оценка уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) выявила его повышение у большей части больных с ДН. В основной группе случаи САД и ДАД ≥ 95 составили 69 и 55,1% соответственно. Группа сравнения, напротив, в абсолютном большинстве (87,5%) представлена пациентами с нормальными цифрами АД.

Одним из механизмов развития ДН у взрослых лиц являются нарушения жирового обмена. Гиперлипидемия, повышение плазменных концентраций атерогенных фракций липопротеидов вызывают повреждение эндотелия и базальной мембраны почечных клубочков и пролиферацию мезангия [9].

По нашим данным, признаки дислипидемии отмечены у большинства детей с ДН (72,4%), что значительно превышает аналогичный показатель в группе сравнения (29,2%, $p < 0,005$). Атерогенные сдвиги липидного спектра плазмы крови выражались в следующем: в основной группе медиана общего холестерина выше на 26,4% ($p < 0,05$), триглицеридов – на 66,7% ($p < 0,005$), холестерина липопротеидов низкой плотности на 34,5% ($p < 0,01$), а холестерина липопротеидов высокой плотности ниже на 19,2% ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных без ДН.

Анализ течения СД показал, что ДН у детей и подростков во всех случаях сочетается с другими осложнениями заболевания, самые частые из которых – нейропатия и непролиферативная ретинопатия диагностируются практически у каждого больного основной группы; почти у трети из них имеет место катаракта

Общепризнанным маркером ДН является микроальбуминурия (МАУ). У обследованных нами больных колебания этого показателя составили от 32 до 282, медиана – 61,5 (39,0–200,0) мг/сут.

Несмотря на значимость определения МАУ, тем не менее данный симптом обладает достаточно низкой специфичностью, так как может присутствовать при патологии почек другого происхождения, например рефлюкс-нефропатии, инфекции мочевой системы, нефролитиазе,

тубулоинтерстициальных поражениях. Кроме того, может наблюдаться МАУ внепочечного генеза: при острых фебрильных состояниях, после интенсивной физической нагрузки, артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности и ряде других.

Национальным почечным фондом США предложен термин «хроническая болезнь почек» в качестве обобщающего понятия, уточняющего фазу и тяжесть почечного процесса различного генеза

Интерес к сывороточной концентрации цистатина С как маркера почечного повреждения обусловлен рядом обстоятельств. Показано, что его образование практически не зависит от возраста, пола и массы тела. Скорость выведения цистатина С в основном определяется состоянием почечной функции: чем в большей степени она нарушена, тем хуже фильтрация цистатина С в почках и тем выше его сывороточный уровень. Поэтому, измерив последний и применив специальную формулу, можно вычислить скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

По нашим данным, концентрация цистатина С в плазме крови у детей группы сравнения составляет 0,77 (0,70–0,86) мг/л, что соответствует показателям здоровых детей – 0,77 (0,69–0,82) мг/л. У пациентов с ДН она значительно выше – 1,10 (1,06–1,20) мг/л, $p < 0,005$. СКФ, рассчитанная по уровню цистатина С, у больных с ДН, как и следовало ожидать, оказалась достоверно ниже: 68,0 (62,6–73,0) мл/мин против 102,0 (92,0–115,0), $p < 0,005$.

Национальным почечным фондом США предложен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) в качестве обобщающего понятия, уточняющего фазу и тяжесть почечного процесса различного генеза. В рамках ХБП предусмотрена дефиниция «диабетическая болезнь почек», при этом основным критерием, определяющим ее стадию, следует считать СКФ. Установлено, что дети и подростки с ДН имели С2 (82,8%) или С3 (17,2%) стадии ХБП, соответствующие начальному или умеренному снижению почечной функции. При отсутствии ДН преобладала стадия С1 (75% случаев), при которой СКФ не изменена или повышена.

Выводы

1. Клинико-лабораторными особенностями СД I типа с ДН у детей являются следующие: длительность более 10 лет, манифестация в течение первых 5 лет жизни, наличие других микрососудистых осложнений – нейропатии, ретинопатии, катаракты, носящих в абсолютном большинстве случаев сочетанный характер. Такие пациенты чаще рождаются с синдромом задержки внутриутробного развития, имеют избыточную массу тела, низкий рост, артериальную гипертензию, декомпенсацию углеводного обмена и дислипидемию.
2. У детей с ДН отмечается повышение сывороточного уровня цистатина С и снижение скорости клубочковой

фльтрации, рассчитанной на основе данного параметра. Указанные лабораторные изменения могут считаться маркерами снижения функции почек у этой категории пациентов, так как характеризуются высокой чувствительностью (100 и 100%) и специфичностью (77,1 и 79,2%) соответственно.

3. Прогностическими признаками, наличие которых указывает на высокий риск формирования ДН у детей,

являются возраст старше 15 лет, длительность заболевания более 10 лет, наличие нейропатии, ретинопатии, катаракты и сочетания указанных осложнений, низкий рост, артериальная гипертензия, нарушения липидного спектра плазмы крови.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. 484 с. / Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. Moscow: MIA, 2009. 484 p.
2. Щуцкая Ж.В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Педиатрия*, 2009, 87(3): 100-104. / Shutskaya ZhV. Diabetic nephropathy in children and adolescents: features of diagnosis and treatment. *Pediatriya*, 2009, 87 (3): 100-104.
3. Mogensen CE. The Diabetic Kidney. New Jersey: Humana Press, 2006.
4. Томилина Н.Л. Диабетическая нефропатия. <http://lekmed.ru/> Tomilina NL. Diabetic nephropathy. <http://lekmed.ru/>.
5. Волкова Н.И., Антоненко М.И. Спорные вопросы диабетической нефропатии. *Клиническая нефрология*, 2011, 3: 75-78. / Volkova NI, Antonenko MI. Controversial issues of diabetic nephropathy. *Klinicheskaya Nefrologiya*, 2011, 3: 75-78.
6. Вельков В.В., Резникова О.И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности: методическое пособие. М.: ЗАО «Диакон», 2010. 9 с. / Velkov VV, Reznikova OI. Modern laboratory diagnostics of renal pathologies: from early stages to acute renal failure: a methodical guide. М.: Diakon ZAO, 2010. 9 p.
7. Lezaic V, Dajak M, Radivojevic D, Ristic S, Marincovic J. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(7): 1447-54.
8. Низкая масса тела при рождении как фактор риска хронической болезни почек / Low birth weight as a risk factor for chronic kidney disease <http://lib.medvestnik.ru/articles/Nizkaya-massa-tela-pri-rojdenii-kak-faktor-riska-hronicheskoi-bolezni-pochek.html#comments>.
9. Колина И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению. *Лечащий врач*, 2012, 1: 63-70. / Colina IB. Hyperlipidemia in chronic kidney disease: features and approaches to treatment. *Lechashchy Vrach*, 2012, 1: 63-70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кисельникова Ольга Викторовна – ассистент кафедры, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»

Мозжухина Лидия Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»

Спивак Евгений Маркович – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru