

Клинико-эпидемиологические и метаболические факторы риска развития диабетической нефропатии у детей и подростков

Ж.В. Шуцкая

Городской диабетологический центр для детей и подростков, Санкт-Петербург, Россия

Шуцкая Ж.В. — кандидат медицинских наук, врач-нефролог Городского диабетологического центра для детей и подростков СПб ГУЗ ДГП № 44.

Контактная информация: ул. Мытнинская, д. 25, Санкт-Петербург, Россия, 197198. Тел.: 8 (812) 710–73–98. E-mail: zhanna_shuckaya@mail.ru (Шуцкая Жанна Владимировна).

Резюме

В настоящее исследование было включено 615 пациентов с сахарным диабетом тип 1 (СД тип 1) в возрасте от 6 до 18 лет, состоящих на диспансерном учете в Городском диабетологическом центре для детей и подростков Санкт-Петербурга в период с 2001 по 2009 гг. Изучение клинико-эпидемиологических показателей при СД тип 1 в популяции детей и подростков Санкт-Петербурга позволило выявить приоритетные факторы риска развития диабетической нефропатии: возраст начала полового развития, особенность соматотипа (высокий рост), женский пол. К неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие диабетической нефропатии у детей и подростков с СД тип 1, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии в дебюте заболевания. Артериальная гипертензия, дислипидемия, развитие диабетической ретинопатии не входят в число основных факторов риска диабетической нефропатии у детей и подростков.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, дети, подростки, клинико-эпидемиологические факторы риска, метаболические факторы риска.

Clinical, epidemiological and metabolic risk factors for diabetic nephropathy in children and adolescents

Z.V. Shutskaya

Municipal Diabetes Centre for Children and Adolescents, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 25 Mytninskaya st., St Petersburg, Russia, 197198. Phone: 8 (812) 710–73–98. E-mail: zhanna_shuckaya@mail.ru (Zhanna V. Shutskaya, MD, PhD, Nephrologist at Municipal Diabetes Centre for Children and Adolescents).

Abstract

A total of 615 patients with type 1 diabetes mellitus from St Petersburg Municipal Diabetes Centre for Children and Adolescents were included in the study. Risk factors for early diabetic nephropathy were age of puberty (> 11 years), high HbA1c at onset of disease, high height, female sex. Arterial hypertension, dyslipidemia, diabetic retinopathy development did not appear to be risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetic nephropathy, children, adolescents, clinical and epidemiologic risk factors, metabolic risk factors.

Статья поступила в редакцию: 09.03.11. и принята к печати: 03.04.11.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из самых частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета. Ранняя диагностика, прогнозирование поражения почек имеют принципиальное значение для ДН [1]. В связи с этим продолжается поиск ранних диагностических маркеров, а также факторов риска развития данного осложнения у пациентов с сахарным диабетом тип 1 (СД1).

Известно, что основными факторами риска развития ДН у взрослых пациентов с СД1 являются длительная декомпенсация заболевания, гипер-/дислипидемия, артериальная гипертензия, пол пациента [2–3]. При этом считают, что наличие диабетической ретинопатии (ДР) косвенно указывает на высокий риск ДН в связи с универсальностью микроангиопатии при СД1 [2]. Имеющиеся данные исследований убедительно доказывают значение генетических факторов в развитии ДН,

дополнительно свидетельствующих об особенностях развития нефропатии при СД1 в структуре диабетической микроангиопатии [4]. Следует отметить, что в настоящее время клинико-эпидемиологические и метаболические факторы риска развития ДН в детском возрасте остаются менее изученными.

Целью исследования являлось выявление факторов риска ДН у детей и подростков с СД1.

Материалы и методы

В исследование было включено 615 пациентов с СД1 в возрасте от 6 до 18 ($12,8 \pm 0,8$ года). Все пациенты наблюдались в Городском диабетологическом центре для детей и подростков Санкт-Петербурга в период с 2001 по 2009 гг.

Степень компенсации заболевания оценивали по показателям гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на приборе DCA 2000 в соответствии с критериями ISPAD (Международного общества по изучению диабета) [5]. Значения липидных и липопротеиновых показателей в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Labsystem» (Финляндия). Скрининг микроальбуминурии (МАУ) проведен с использованием тест-полосок «micral-test-2» («Roche», Германия) с последующим подтверждением факта патологической экскреции альбумина количественным методом конкурентного связывания «ELISA». Диагностика ДН осуществлена согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД. Российские национальные стандарты оказания помощи больным СД определяют необходимость проведения ежегодного скрининга на МАУ всем больным с момента постановки диагноза. Исключение, согласно данным стандартам, представляют пациенты с СД1, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте. У этой категории больных рекомендовано начинать скрининг спустя 5 лет после постановки диагноза [6].

Диагностика изменений сосудов глазного дна осуществлялась посредством обратной и прямой офтальмоскопии, исследования сетчатки на щелевой лампе с помощью асферических линз. С целью верификации ДР проводилось фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры («Торсон», Япония).

Измерение артериального давления (АД) проводилось в амбулаторных условиях при плановых осмотрах пациентов стандартным методом Н.С. Короткова. У пациентов с ДН учитывались показатели системного АД на момент верификации данного осложнения, до начала назначения патогенетической терапии препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Оценка показателей АД, роста проведена традиционным для педиатрии методом центильных таблиц. Колонки центильных таблиц показывают количественные границы признака у определенной доли или процента (центиль) здоровых детей данного возраста и пола. В зоне от 25-го до 75-го центиля находятся средние значения анализируемого признака.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием прикладной программы Statistica-7.0 в среде Windows. Данные представлены как $M \pm SD$. Для средних значений и частот рассчитан 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия всех показателей обследованных пациентов оценивались с использованием теста Уоллера-Дункана; $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты и их обсуждение

В период наблюдения пациентов в условиях специализированного диабетологического центра обследовано 615 детей и подростков с целью выявления ДН. Обследование выполнено согласно алгоритмам оказания медицинской помощи, при исключении физиологической альбуминурии, проведении дифференциальной диагностики с первично-почечной патологией при СД1. По данным длительного наблюдения обследуемого контингента больных среди наиболее существенных дифференциально-диагностических характеристик ДН были выделены: 1) возраст старше 11 лет, 2) развитие нефропатии после дебюта основного заболевания, 3) отсутствие клинических проявлений на ранней стадии ДН, 4) отсутствие изменений мочевого осадка, стерильные посевы мочи, 5) отсутствие эффекта терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

В ходе исследования специфическое диабетическое поражение почек диагностировано у 114 пациентов в возрасте 11–18 лет, у 399 подростков аналогичного возрастного периода отсутствовали признаки диабетического поражения почек. Случаев выявления ДН у пациентов более раннего возраста ($n = 102$) зарегистрировано не было. ДН у обследованных больных была выявлена практически у четверти подростков старше 11 лет, составляя 22,2 % в данной возрастной группе. При этом длительность заболевания была различной и не являлась определяющей в развитии ДН. По данным литературы ДН развивается в среднем через 10 лет от начала СД у взрослых пациентов. Как показывают результаты данного исследования, в подростковом возрасте было бы ошибочно считать длительность СД фактором, определяющим высокую вероятность развития ДН. Так, минимальный срок прогрессирования СД с момента манифестации составил 2 года. Полученные данные согласуются с практическими рекомендациями по ранней диагностике нефропатии при СД1 [6].

При анализе показателей длительности течения СД как одного из определяющих факторов риска развития нефропатии у взрослых больных в группах пациентов в возрасте от 11 до 18 лет с ДН (средний возраст — $14,1 \pm 1,1$ года, $n = 114$) и без ДН ($14,3 \pm 0,9$ года, $n = 399$) различий не выявлено: $5,1 \pm 0,7$ и $4,9 \pm 0,3$ года соответственно ($p > 0,05$). Физиологические особенности периода полового созревания, сопровождающиеся психосоциальным становлением личности, определяют включение пациентов с СД1 в этом возрасте в группу повышенного риска развития специфических осложнений диабета в результате формирования относительной инсулинорезистентности, обусловленной повышенной секрецией контринсулярных гормонов [7].

У большинства пациентов (92,4 %) ДН была диагностирована в стадии МАУ, и у 7,6 % больных — в стадии протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек. Обращает на себя внимание факт отсутствия у детей и подростков ДН стадии хронической почечной недостаточности, развитие которой определяется длительностью экспозиции хронической гипергликемии [2].

Исследование гендерных различий среди детей и подростков с ДН и без нефропатии позволило выявить следующую закономерность: среди больных с диабетическим поражением почек преобладали лица женского пола (68 девочек и 46 мальчиков) по сравнению с пациентами без ДН (197/202 человек соответственно, 0,596 [95 % ДИ 0,506–0,687], $p < 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами обследования взрослых пациентов с СД1 в отдельных популяциях [8].

Имеющиеся данные убедительно показывают, что по силе повреждающего действия артериальная гипертензия на клинических стадиях ДН во много раз превосходит влияние метаболического фактора (гипергликемии и гиперлипидемии). Совокупность метаболических и гемодинамических влияний способствует формированию нефросклероза с клиникой нарастающей хронической почечной недостаточности [3, 9]. Ряд авторов определяет значение повышенного артериального давления как фактора риска появления МАУ, свидетельствующей о прогрессировании ДН [2]. Нами исследовано значение показателей АД в развитии ДН в стадии МАУ. В связи с возрастными особенностями АД у детей и подростков сравнительная оценка показателей как систолического, так и диастолического АД была проведена не по абсолютным значениям, а с использованием центильных значений. Результаты представлены в таблице 1.

Дети и подростки с ДН чаще имели рост «выше среднего», «высокий» значительно чаще, чем больные без ДН (0,579 [95 % ДИ 0,487–0,671], $p < 0,05$ [197198]). Выявленные различия могут быть обусловлены усилением ростовых и метаболических эффектов гормона

роста и его посредников в период полового развития. При этом возможно участие соматотропного гормона и инсулиноподобных факторов роста I в развитии гиперфилтрации и гипертрофии почек на ранних стадиях течения СД. Экспериментальные исследования показали, что при введении соматостатина (блокатора гормона роста и факторов роста) крысам с индуцированным диабетом удавалось предотвратить увеличение размеров почек и развитие гиперфилтрации, а также это способствовало снижению МАУ в клинических исследованиях [10]. О роли системы «соматотропный гормон-инсулиноподобные факторы роста» свидетельствует тот факт, что диабетическая микроангиопатия практически редко развивалась у пациентов, у которых СД сочетался с гипотизарным нанизмом [11].

Частота встречаемости ДР и других специфических осложнений СД (дистальной полинейропатии, хайропатии, катаракты) статистически не различалась в группах больных с ДН и без нефропатии (0,257 [95 % ДИ 0,157–0,356], $p > 0,05$). Следует отметить, что выявлена тенденция к более высокой частоте встречаемости ДР в группе пациентов с ДН в стадии МАУ по сравнению с больными без ДН. Ретинопатия была диагностирована у 16,6 % больных с диабетическим поражением почек и у 13,7 % больных без нефропатии. Полученные данные и отдельные клинические наблюдения не позволяют отнести наличие ДР к факторам риска развития нефропатии у пациентов с СД1 в детском возрасте. Данное обстоятельство отражает особенности течения данных осложнений в структуре универсальной диабетической микроангиопатии.

К настоящему времени убедительно доказано, что развитие осложнений СД в наибольшей степени связано с декомпенсацией углеводного обмена (Российский Консенсус по терапии СД у детей и подростков) [12]. С целью изучения влияния показателей углеводного обмена на развитие ДН у детей и подростков мы исследовали уровень HbA1c в двух группах: 1) пациенты с СД1,

Таблица 1

**ЦЕНТИЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПОДРОСТКОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И БЕЗ НЕФРОПАТИИ**

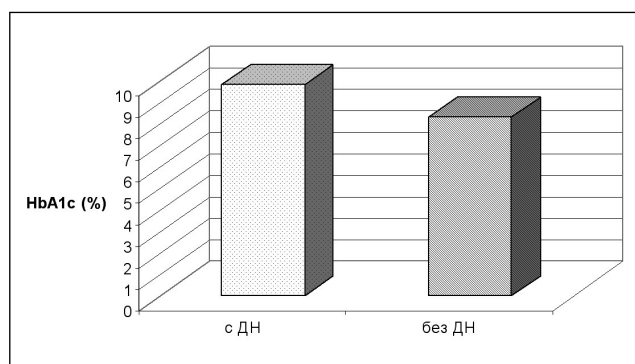
Показатели	Пациенты с ДН (n = 114)		Пациенты без ДН (n = 396)	
	САД n (%)	ДАД n (%)	САД n (%)	ДАД n (%)
Ниже 25-го центиля	28 (24,6)	26 (22,8)	106 (26,8)	104 (26,3)
25-й–75-й центили	54 (47,4)	65 (57,0)	206 (52,0)	198 (50,0)
Выше 75-го центиля	32* (28,0)	23** (20,2)	84 (21,2)	94 (23,7)

Примечание: ДН — диабетическая нефропатия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — число пациентов. Достоверность различий между сравниваемыми группами по центильным показателям артериального давления оценена по тесту Уоллера-Дункана ($p > 0,05$); * — 0,281 (95 % ДИ 0,198–0,363); ** — 0,202 (95 % ДИ 0,128–0,275).

осложненным ДН (46 мальчиков, 68 девочек); 2) больные СД1 без ДН (206 мальчиков, 193 девочки). Уровни HbA1c статистически значимо не отличались в группах пациентов с ДН и без ДН: $9,48 \pm 3,04$ и $8,91 \pm 2,06$ % соответственно ($p > 0,05$).

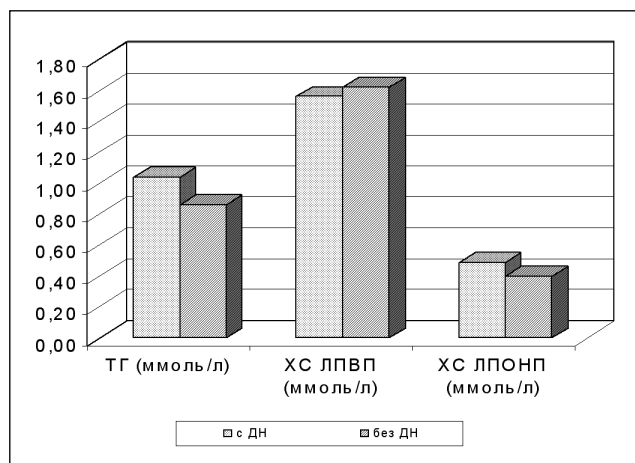
Подчеркнем, что уровень HbA1c в обеих группах и индивидуальных пробах был выше известных значений нормы. Учитывая, что в сравниваемых группах частота встречаемости основных специфических для СД осложнений (ретинопатии, нейропатии) статистически не различалась, полученный результат позволяет сделать вывод, что степень хронической гипергликемии имеет практически одинаковое значение как фактор риска как для ДН, так и для других осложнений СД у детей и подростков с СД1. Однако показатели HbA1c в течение первого года после манифестации СД были выше в группе пациентов с ДН по сравнению с больными без диабетического поражения почек, составляя соответственно $9,29 \pm 2,07$ и $8,54 \pm 1,19$ % ($p < 0,05$); частота HbA1 $> 8,9$ % — $0,767$ [95 % ДИ $0,637-0,898$] (рис. 1).

Рисунок 1. Показатели уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов с диабетической нефропатией (группа 1) и без нефропатии (группа 2) в дебюте сахарного диабета тип 1 ($p < 0,05$)



Примечание: HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ДН — диабетическая нефропатия.

Рисунок 2. Показатели уровня липидов в крови у пациентов с диабетической нефропатией (группа 1) и без диабетического поражения почек (группа 2) ($p < 0,05$)



Примечание: ДН — диабетическая нефропатия; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Полученные данные следует учитывать при формировании «группы риска» развития нефропатии при СД1 в детском возрасте. В связи с этим существенным представляется факт, что компенсация заболевания с первых дней манифестации СД может явиться значимым фактором в профилактике ДН у детей и подростков.

Известно, что, наряду с гипергликемией, дислипидемия является фактором риска развития и прогрессирования ДН [3, 9, 13]. В настоящем исследовании изучено влияние нарушений липидного обмена на развитие ДН у подростков с СД1.

Обследовано 79 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с СД1. Были сформированы 2 группы: 1-ю группу составили 38 пациентов с ДН, во 2-ю группу был включен 41 пациент без диабетического поражения почек. В ходе исследования проанализированы различия показателей липидограммы у больных с ДН (группа 1) и без диабетического поражения почек (группа 2). Уровень общего холестерина статистически не различался у пациентов 1-й и 2-й групп, составляя $4,71 \pm 1,04$ и $4,73 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Уровень триглицеридов был выше у пациентов с ДН, чем в группе больных без ДН ($p < 0,05$). Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — $2,49 \pm 0,14$ против $2,62 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$); уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) был значимо выше у больных с ДН ($0,49 \pm 0,05$ ммоль/л) в сравнении с пациентами без ДН ($0,40 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,03$). При этом показатель липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был ниже у пациентов с ДН по сравнению с больными без нефропатии ($p < 0,03$). Коэффициент атерогенности был более низким во 2-й группе и составил $1,78 \pm 0,075$ против $1,97 \pm 0,15$ в 1-й группе ($p > 0,05$) (рис. 2).

Показатели общего холестерина и фракций липопротеидов у подростков с ДН не выходили за пределы значений нормы. Однако обращает на себя внимание тот факт, что у подростков с ДН уровни потенциально атерогенных фракций были выше, чем у больных без ДН.

Таким образом, изучение клинко-эпидемиологических показателей при СД1 в популяции детей и подростков Санкт-Петербурга позволяет учитывать среди приоритетных факторов риска развития ДН возраст начала полового развития, особенность соматотипа (высокий рост) и женский пол. К неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие нефропатии у детей и подростков с СД1, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии в дебюте заболевания.

Литература

1. Svensson M., Nyström L. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, № 3. — P. 538–542.
2. Svensson M., Sundkvist G., Arnqvist H.J. et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, № 10. — P. 2903–2909.
3. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? // Рус. мед. журн. — 2001. — Vol. 9, № 6. — С. 195.

4. Doria A., Warram J.H., Krolewski A.S. Genetic susceptibility to nephropathy in IDDM: from epidemiology to molecular genetics // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 11, № 4. — P. 287–314.
5. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium // *Pediatric Diabetes*. — 2009. — Vol. 10, № 12. — P. 210.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под. ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — Изд. 4-е, доп. 4-й вып. — М., 2009. — С. 35–39.
7. Сахарный диабет у детей и подростков (рук-во для врачей) / Под. ред. И.И. Дедова, Т.Л. Кураевой, В.А. Петерковой. — М.: Универсум Паблишинг, 2007. — С. 34.
8. Валеева Ф.В. Значение мембранных нарушений в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — С. 37.
9. Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116, № 4. — P. 288–296.
10. Fervenza F.C., Tsao T., Hoffman A.R. et al. Regional changes in intrarenal insulin-like growth factor-1 axis in diabetes // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, № 4. — P. 811–818.
11. Волеводз Н.Н., Тощевикова А.К. СТГ и ИФР-I: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2000. — № 1. — С. 53–59.
12. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // *Педиатрия*. — 2010. — № 1. — С. 16–23.
13. Jenkins A.J., Lyons T.J., Zheng D. et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64, № 6. — P. 817–828.