

Морфологические изменения почек по данным аутопсии лиц с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией

А. М. Напшева, В. В. Самитин, В. Г. Чобитько, Е. П. Тюрина, О. В. Максимова

Резюме. Изучена морфологическая картина почек у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и артериальной гипертензией (АГ) по данным аутопсии, произведено сравнение полученных результатов со структурными особенностями почек лиц, страдающих АГ, без СД. Проведено морфологическое исследование ткани почек у 30 лиц (27 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 51 до 86 лет, страдавших СД 2 типа и АГ, умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности в реанимационном отделении многопрофильной больницы ГУЗ СГКБ № 9 (г. Саратов) в 2017–2018 гг. Продолжительность СД 2 типа составляла от впервые выявленного диабета до 30 лет. Группу сравнения составили результаты аутопсий 10 лиц (9 женщин и 1 мужчина) с АГ без СД в возрасте от 50 до 80 лет, причиной смерти которых также являлась острая сердечно-сосудистая недостаточность. В ходе проведенного морфологического исследования почек у больных СД 2 типа и АГ в 93,3% случаев диагностирована нефропатия гипертонического генеза, в 60% – сочетание диабетической и гипертонической нефропатии, в 33% – изолированная гипертоническая нефропатия. При сопоставлении морфологических и клинических диагнозов нефропатии выявлена гиподиагностика последних в амбулаторных условиях.

В связи с тем что смертность от острых осложнений сахарного диабета (СД) в последние десятилетия существенно снизилась, жизненный прогноз пациентов стали определять сроки развития и темпы прогрессирования сосудистых осложнений, как макро-, так и микроваскулярных. Среди последних особого внимания заслуживает диабетическая нефропатия (ДН) – одно из самых распространенных и тяжелых проявлений поражения микрососудистого русла при СД, приводящее к формированию гломерулосклероза, а со временем и терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Перечисленные изменения особенно характерны для сахарного диабета (СД) 1 типа, тогда как при СД 2 типа имеется более разнообразная почечная патология. Клинико-морфологическая гетерогенность поражения почек при СД 2 типа обусловлена повреждающим влиянием на почки не только метаболических и гемодинамических факторов (внутриклубочковая гипертензия), присущих СД, но также системной артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза, предшествующих у большей части пациентов выявлению гипергликемии [2–4].

Целью работы явилось изучение морфологической картины почек у больных СД 2 типа и АГ по данным аутопсии, сравнение полученных результатов со структурными особенностями почек у страдающих АГ без СД. Критерии исключения: стеноз почечных артерий, туберкулез почек, нефрокалькулез, аутоиммунные и онкологические заболевания почек.

Материал и методы исследования: проведено морфологическое исследование ткани почек 30 пациентов (27 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 51 до 86 лет, страдавших СД 2 типа и АГ, умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности в реанимационном отделении многопрофильной больницы ГУЗ СГКБ № 9 в 2017–2018 гг. Продолжительность СД 2 типа составляла от впервые выявленного диабета до 30 лет. Группу сравнения составили результаты аутопсий 10 человек (9 женщин и 1 мужчина) с АГ без СД в возрасте от 50 до 80 лет, причиной смерти которых также являлась острая сердечно-сосудистая недостаточность. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности АГ (табл. 1). Парафиновые срезы полученного материала почек толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и исследовали с помощью бинокулярного микроскопа Motic (Motic Hong Kong Limited, KHP) при 400-кратном увеличении, а также с помощью микровизора медицинского проходящего света μ Vizo-103 (ЛОМО, Россия). Статистический анализ данных выполняли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc, 2004) с использованием непараметрических статистических критериев; критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. В случае неприменимости методов частотной статистики для анализа различий групп по частоте признака использовали байесовский анализ таблиц сопряженности с помощью программы JASP version 0.11.1 (JASPTeam, 2019), при этом указывается величина байесовского фактора BF01 или BF10 в зависимости от преобладания вероятности получения наблюдаемых данных при условии верности нулевой или альтернативной гипотезы. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Характеристика исследуемых групп СД 2 типа и АГ, а также АГ без СД			
Показатель	СД 2 типа и АГ n = 30	АГ без СД n = 10	p BF ₀₁
Возраст, лет	70 [65; 74]	68,5 [60; 74]	0,64*
Мужчины, чел.	3	1	3,695**
Продолжительность АГ, лет	18 [14; 22]	16 [12; 20]	0,58*
Примечание. * Тест Манна–Уитни. ** Байесовский фактор BF ₀₁ .			

Результаты и обсуждение

У всех страдавших СД 2 типа имелаcь АГ 2–3 ст., предшествовавшая в большинстве случаев манифестации диабета, что совпадает с общепринятой точкой зрения на АГ как на фактор, предрасполагающий к развитию СД 2 типа [5], и позволяет рассматривать участие системной АГ в формировании почечной патологии наряду с такими метаболическими факторами, как гипергликемия и дислипидемия [6]. Действительно, в 93,3% анализируемых нами случаев по данным проведенного морфологического исследования диагностирована нефропатия различного генеза – диабетическая (ДН), гипертоническая (ГН)

и их сочетание. О наличии ДН свидетельствовали гетерогенность структуры клубочков: большая часть клубочков была уменьшена в размерах, имелись неравномерное утолщение и извитость базальной мембраны капилляров клубочков, гиперклеточность клубочков с увеличением количества мезангиоцитов, выраженный перигломерулярный фиброз, большое количество облитерированных и склерозированных клубочков – от 10% до 30% «клубочков-рубчиков» (рис. 1).



Наличие в единичных клубочках очагового гиалиноза, выраженной белковой дистрофии эпителия проксимальных и дистальных канальцев, расщепление капиллярных петель, утолщение стенок и гофрированность базальной мембраны артерий крупного и среднего калибра указывало на участие в формировании нефропатии гипертензивного компонента, то есть на сочетание ДН и ГН (рис. 2). Указанное сочетание ДН и ГН имело место в 18 случаях (60%), тогда как изолированная ДН не была обнаружена ни в одном из исследованных препаратов. У 10 обследованных основной группы (33,3%) имелись морфологические проявления изолированной ГН – очаговый гиалиноз капиллярных петель в единичных клубочках, гипертрофия мышечной оболочки стенки артерий, а также извитость базальной мембраны артерий среднего и мелкого калибра.

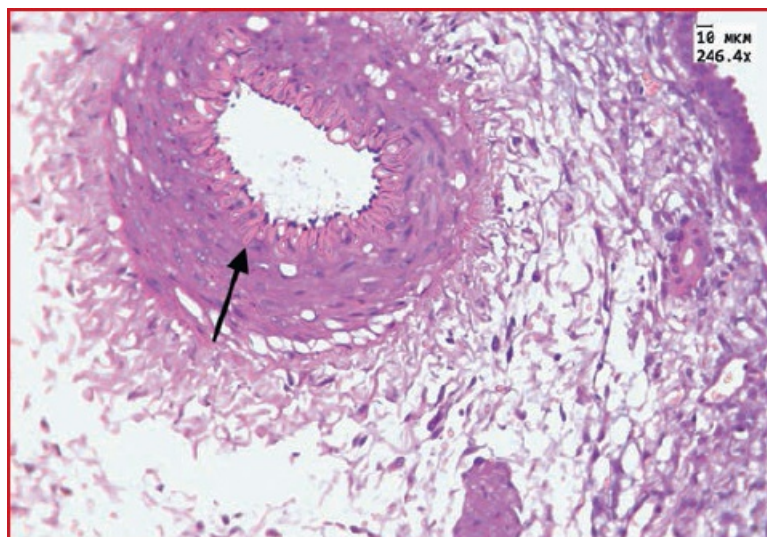


Рис. 2. Гофрированность базальной мембраны стенки артерии у больного с СД и АГ. Гематоксилин-эозин, увеличение 246,4

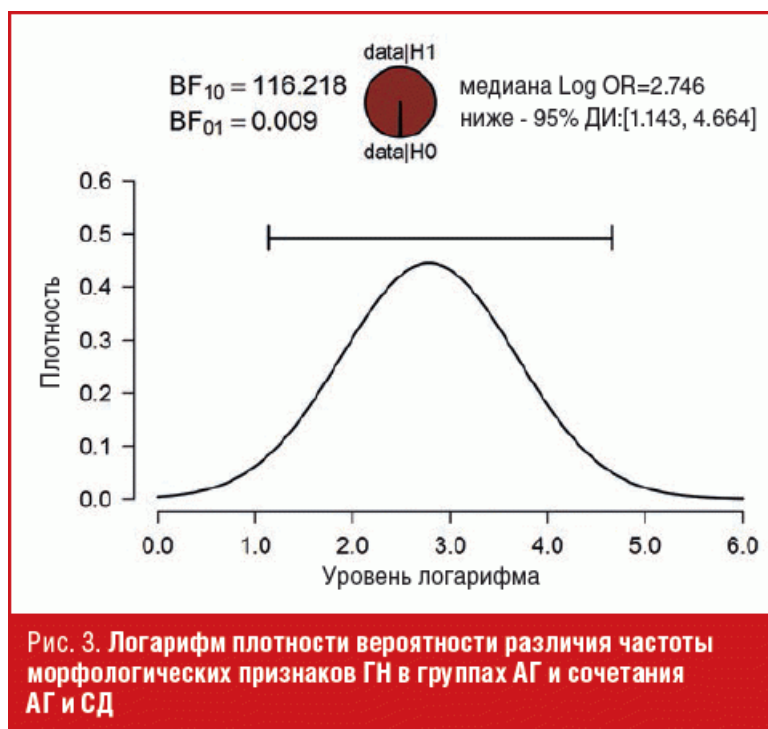
Таким образом, по результатам проведенного морфологического исследования в группе СД 2 типа и АГ в 93,3% случаев диагностирована ГН: сочетание ГН с ДН – в 60%, изолированная ГН – в 33,3% случаев. Обращал на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с АГ без СД (контрольная группа) распространенность ГН составила лишь 40%, что значительно уступало распространенности ГН в основной группе. При сопоставлении групп по частоте данного признака была использована байесовская таблица сопряженности (табл. 2), позволившая получить величину байесовского фактора $BF_{10} = 116,2$ (рис. 3). Таким образом, вероятность получить частоту морфологических признаков нефропатии, аналогичную реально наблюдаемой в данной работе, в 116,2 раза выше в случае, если верна альтернативная гипотеза о наличии различий групп по частоте признака. Иными словами, данная величина байесовского фактора позволяет со значительной уверенностью высказаться в пользу альтернативной гипотезы, т. е. гипотезы о наличии различий в частоте признаков ГН между группами.

Таблица 2

Частота морфологических элементов ГН у пациентов из группы изолированной АГ и группы сочетания АГ и СД (Байесовская таблица сопряженности)

Группы				BF ₁₀
ГН	АГ	АГ и СД	Всего	116,2
0	6	2	8	
1	4	28	32	
Всего	10	30	40	

Примечание. ГН – гипертоническая нефропатия (0 – отсутствует, 1 – присутствует); АГ – группа артериальной гипертензии; АГ и СД – группа сочетания артериальной гипертензии и сахарного диабета.

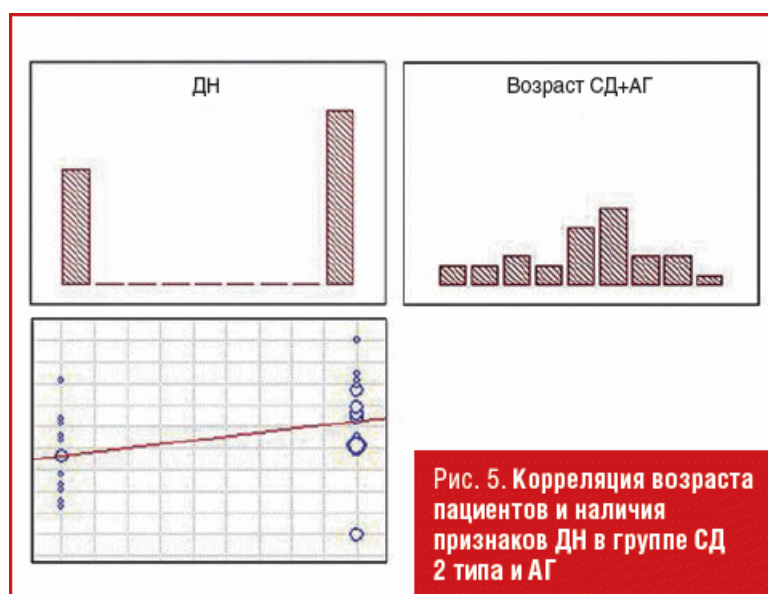
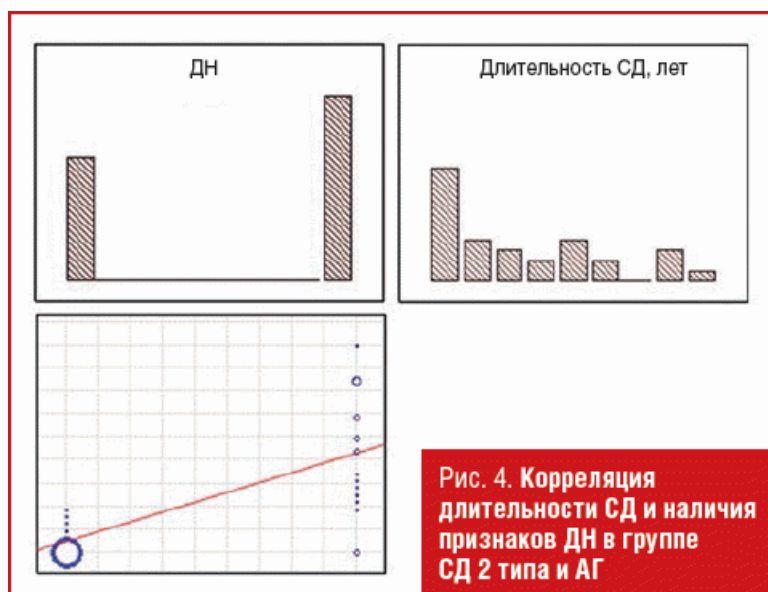


Следовательно, в 93,3% случаев в основной группе в формировании нефропатии принимала участие системная АГ либо в качестве самостоятельного этиологического фактора, либо фактора, усугубляющего повреждающее влияние СД на почки. В пользу ключевой роли АГ в развитии и прогрессировании ДН свидетельствуют также опубликованные в литературе данные эпидемиологических исследований, показавшие, что сочетание СД и АГ повышает риск развития ТПН в 20–25 раз [7–9].

Кроме описанных изменений клубочков в анализируемых морфологических препаратах имелась выраженная атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, уплощенная и вытянутая веретенообразная форма эпителиоцитов. Описанные нами тубулоинтерстициальные повреждения почек при СД 2 типа, согласно литературным данным, могут быть обусловлены не только инфекцией мочевых путей либо ишемической нефропатией вследствие стеноза почечных артерий, но и первичной гломерулярной патологией [10].

При сопоставлении морфологических диагнозов поражения почек с клиническими диагнозами, поставленными на амбулаторном этапе, были обнаружены существенные расхождения, касающиеся как диагностики нефропатии в амбулаторных условиях, так и трактовки ее генеза. Диагноз нефропатии по данным амбулаторных карт был поставлен только 63,3% обследованных, что на 30% меньше по сравнению с результатами морфологических исследований. Обращало на себя внимание, что из 19 пациентов, в амбулаторных картах которых фигурировал диагноз «нефропатия», только в трех случаях был верно установлен генез данного осложнения – сочетание ДН и ГН, тогда как во всех остальных случаях фигурировала только ДН, а ГН не была диагностирована. Следовательно, на амбулаторном этапе обследования больных СД 2 типа и АГ имела место гиподиагностика сочетания ДН и ГН, а также изолированной ГН.

При сопоставлении частоты выявленных морфологических признаков поражения почек и продолжительности СД 2 типа установлено, что по мере увеличения стажа диабета возрастает частота обнаружения сочетания ГН и ДН. Так, если при продолжительности СД 2 типа от 15 до 30 лет ДН диагностирована в 100%, а при продолжительности от 1 до 15 лет – в 60% случаев, то в группе с впервые выявленным СД 2 типа – только в 20%. Проведенный статистический анализ подтвердил наличие прямой корреляции умеренной силы $R = 0,73$, $p = 0,000004$ между исследованными показателями (рис. 4). Обнаружение ДН при впервые выявленном СД 2 типа, в отличие от впервые выявленного СД 1 типа, не является редкостью и объясняется чаще всего запоздалой диагностикой заболевания вследствие стертости клинических проявлений гипергликемии, присущей данному типу диабета, особенно у лиц старших возрастных групп.



Установлена также прямая корреляция средней силы $R = 0,43$, $p = 0,017$ между возрастом обследованных с СД 2 типа и частотой обнаружения ДН (рис. 5). Наличие данной корреляционной зависимости, наиболее вероятно, опосредовано взаимосвязью возраста пациентов и длительности СД 2 типа.

Анализ почечной функции, проведенный по данным архивных историй болезни, выявил более выраженные отклонения в группе СД 2 типа и АГ по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Так, уровень СКФ (метод MDRD) в основной группе (СД 2 типа и АГ) составил 39 мл/мин [25; 54] против 59 мл/мин [52; 70] в контрольной группе, $p = 0,0015$; концентрация креатинина 238 мкмоль/л [144; 300] и 103 мкмоль/л [80; 122] соответственно, $p = 0,00024$, что свидетельствует о более выраженном повреждении почек при сочетании АГ с СД 2 типа [11, 12].

Таблица 3

Лабораторные показатели функции почек при СД 2 типа с АГ и АГ без СД

Показатели	СД 2 типа и АГ, n = 30	АГ без СД, n = 10	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	39 [25; 54]	59 [52; 70]	0,0015*
Гемоглобин, г/л	124 [107; 140]	112 [98; 118]	0,067*
Креатинин плазмы, мкмоль/л	238 [144; 300]	103 [80; 122]	0,0002*

Примечание. * Тест Манна–Уитни.

Выводы

1. По данным аутопсии трупов лиц, страдавших СД 2 типа и АГ, в 93,3% случаев диагностирована нефропатия гипертонического генеза, значительно превышающая распространенность данного осложнения в группе АГ без диабета (40,0%), что позволяет рассматривать АГ в качестве важнейшего фактора поражения почек при СД 2 типа.
2. В 60% случаев морфологические проявления ГН сочетались с проявлениями ДН, еще в 33,3% случаев диагностирована изолированная ГН. Изолированная ДН в обследованной группе отсутствовала.
3. Частота сочетания ДН и ГН возрастала по мере увеличения стажа СД 2 типа, достигая максимума – 100% при продолжительности заболевания от 15 до 30 лет.
4. Имеет место запаздывание клинической диагностики ДН и ГН, а также изолированной ГН по отношению к морфологическим проявлениям у пациентов с СД 2-го типа и АГ.

Литература/References

1. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Кисина А. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Программа непрерывного последипломного образования по нефрологии. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии // Нефрология. 2015. Т. 19. № 1. С. 67–77. [Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Kisina A. A., Rumyantsev A. Sh., Kayukov I. G. Programma nepreryvnogo poslediplomnogo obrazovaniya po nefrologii. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoy nefropatii [Program of continuous postgraduate education in nephrology. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy] Nefrologiya. 2015. T. 19. № 1. Pp. 67–77.]
2. Маркова Т. Н., Садовская В. В., Беспятова М. Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 6. С. 454–460. [Markova T. N., Sadovskaya V. V., Bespyatova M. Yu. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki khronicheskoy bolezni pochk pri sakharnom diabete [Modern possibilities of diagnosing chronic kidney disease in diabetes mellitus] Sakharnyy diabet. 2017. T. 20. № 6. Pp. 454–460.]
3. Жариков А. Ю., Щекочихина Р. О. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему // Бюллетень медицинской науки. 2018. Т. 10. № 2. С. 24–31. [Zharikov A. Yu., Shchekochikhina R. O. Diabeticheskaya nefropatiya. Sovremennyy vzglyad na problemu [Diabetic nephropathy. Modern view of the problem] Byulleten' meditsinskoy nauki. 2018. T. 10. № 2. Pp. 24–31.]
4. Zachary T., Bloomgarden M. D. Blood Pressure and Diabetic Nephropathy // Diabetes Care. 2010. V. 33. № 3. P. 30–35.
5. Аметов А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учеб. пос. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. С. 509–521. [Ametov A. S. Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions] ucheb. pos. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GOETAR-Media, 2014. Pp. 509–521.]
6. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. акад. РАН И. И. Дедова, акад. РАН М. В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2017. С. 190–194. [Oslozhneniya sakharnogo diabeta: lecheniye i profilaktika [Complications of Diabetes Mellitus: Treatment and Prevention] Pod red. akad. RAN I. I. Dedova, akad. RAN M. V. Shestakovoy. M.: ООО «Izdatel'stvo Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2017. Pp. 190–194.]
7. Потешкина Н. Г., Мирина Е. Ю. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете // РМЖ. 2010. № 9. С. 565. [Poteshkina N. G., Mirina Ye. Yu. Lecheniye arterial'noy gipertenzii pri sakharnom diabete [Treatment of arterial hypertension in diabetes mellitus] RMZH. 2010. № 9. P. 565.]
8. Viswanathan V., Tilak P., Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: a 12 years observational study // Indian J Med Res. 2012. V. 136. № 1. P. 46–53.
9. Дубинина И. И., Берстнева С. В. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 31. С. 12–16. [Dubinina I. I., Berstneva S. V. Geneticheskiye aspekty arterial'noy gipertenzii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Genetic aspects of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus] Effektivnaya farmakoterapiya. 2019. T. 15. № 31. pp. 12–16.]
10. Жилинская Т. Р., Столяревич Е. С., Томила Н. А. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: клинко-морфологические корреляции и показания к биопсии // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18. № 3. С. 271–283. [Zhilinskaya T. R., Stolyarevich Ye. S., Tomilina N. A. Porazheniye pochk pri sakharnom diabete 2 tipa: kliniko-morfologicheskiye korrelyatsii i pokazazaniya k biopsii [Renal damage in type 2 diabetes mellitus: clinical and morphological correlations and indications for biopsy] Nefrologiya i dializ. 2016. T. 18. № 3. pp. 271–283.]
11. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. С. 82–93. [Sakharnyy diabet: ostryye i khronicheskkiye oslozhneniya [Diabetes mellitus: acute and chronic complications] Pod red. I. I. Dedova, M. V. Shestakovoy. M.: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2011. pp. 82–93.]
12. Кошельская О. А., Журавлева О. А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией высокого риска // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 10. С. 112–118. [Koshel'skaya O. A., Zhuravleva O. A. Markery khronicheskoy bolezni pochk i narusheniya renal'noy gemodinamiki u patsiyentov s kontroliruyemoy arterial'noy gipertoniyey vysokogo riska [Markers of chronic kidney disease and renal hemodynamic disturbances in patients with high-risk controlled arterial hypertension] Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. 2018. T. 23. № 10. pp. 112–118.]

В. Г. Чобитько¹, кандидат медицинских наук
О. В. Максимова, кандидат медицинских наук
А. М. Напшева, кандидат медицинских наук
В. В. Самитин, кандидат медицинских наук
Е. П. Тюрина

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов

¹ Контактная информация: maksi.53@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.66.80.003

Морфологические изменения почек по данным аутопсии лиц с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией/ В. Г. Чобитько, О. В. Максимова, А. М. Напшева, В. В. Самитин, Е. П. Тюрина

Для цитирования: Лечащий врач № 9/2020; Номера страниц в выпуске: 15-18

Теги: поражение почек, гломерулосклероз, гипергликемия

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.