

Сахарный диабет 1 типа у детей и хроническая болезнь почек

В. В. Туз, Е. М. Спивак, Л. И. Мозжухина, О. В. Кисельникова

В настоящее время проблема сахарного диабета (СД) является приоритетной для систем здравоохранения всех стран мира. Именно это заболевание становится одной из основных причин слепоты, инфарктов, инсультов и почечной недостаточности [4]. Недаром на 61-й Ассамблее ООН была принята Резолюция о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания — сахарного диабета и связанных с этой болезнью осложнений, «влекущих за собой не только высокую опасность для здоровья всех наций, но и колоссальные экономические потери» [6]. В последние десятилетия СД все чаще возникает в детском возрасте, что резко нарушает качество жизни ребенка, приводит к раннему развитию осложнений, инвалидизации и снижению продолжительности жизни. Конечно, в большинстве случаев заболеваемость СД среди детей приходится на 1 тип, так называемый «диабет молодых». Но при этом уже более чем 80% детей с СД 1 типа имеют специфические микрососудистые осложнения в виде поражения глаз, периферической нервной системы, кожи, почек [5, 6].

Одно из наиболее грозных сосудистых осложнений СД — диабетическая нефропатия (ДН), которая представляет собой специфическое поражение почек при СД, характеризующееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [6, 11]. Известно, что ДН является причиной смерти у 50–75% больных с манифестацией диабета в возрасте до 20 лет. Ранее считалось, что ДН в детском возрасте встречается крайне редко. Однако эпидемиологические исследования последних лет, проведенные в разных странах, показывают, что от 3% до 20% детей и подростков имеют ДН [5].

В 2002 г. в качестве обобщающего понятия, уточняющего фазу и тяжесть почечного процесса различного генеза, предложен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) [13, 14]. В настоящее время ХБП трактуется как наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые сохраняются в течение 3 и более месяцев [2, 13]. Критериями диагностики ХБП в настоящее время признаны:

1) наличие любых маркеров повреждения почек:

- а) клинико-лабораторных (в первую очередь, повышенной альбуминурии/протеинурии, подтвержденных при повторных исследованиях и сохраняющихся в течение не менее трех месяцев);
- б) необратимых структурных изменений почки, выявленных при лучевом исследовании (например, при УЗИ) или морфологическом исследовании почечного биоптата;

и/или

2) снижение СКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение трех и более месяцев.

Выделяют пять стадий ХБП на основании сочетанного определения степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии/протеинурии [9, 10, 13].

В настоящее время доказан факт обратимости повреждения почек на ранних стадиях ХБП при условии своевременной и адекватной терапии [9, 10]. Следовательно, своевременная диагностика ДН в детском и подростковом возрасте может решающим образом определить качество жизни и прогноз пациента [11].

Целью данного исследования было определить и стратифицировать нарушения функции почек у детей, страдающих СД 1 типа, в соответствии с концепцией ХБП.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты наблюдения за 125 больными СД 1 типа в возрасте от 4 до 18 лет. Оценивали анамнестические, клинические данные, результаты дополнительного обследования [1, 7].

Лабораторные методы включали анализы крови и мочи, исследование гликемического профиля, сывороточных уровней глюкозы, общего белка, протеинограммы, липидного спектра, мочевины, креатинина, гликозилированного гемоглобина. Альбуминурия определялась количественным турбидиметрическим методом. СКФ рассчитывалась по формуле Шварца:

$$\text{СКФ} = \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times \text{коэффициент (мл/мин/1,73 м}^2\text{)}.$$

Критерием снижения функции почек считали уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, ниже 90 мл/мин/1,73 м².

Содержание цистатина С в сыворотке крови определялось иммунотурбодиметрическим методом (DiaSys, Германия). Для расчета СКФ по концентрации цистатина С использовалось уравнение Хоука:

$$\text{СКФ} [\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2] = (80,35/\text{цистатин С} [\text{мг/л}]) - 4,32.$$

Больные были распределены на две группы. В основную группу вошло 29 детей с СД 1 типа и ДН. Диагноз ДН ставился в соответствии с Сент-Винсентской декларацией программы скрининга ДН (1999). Группу сравнения сформировали 96 детей с СД 1 типа без ДН. Наличие ХБП и ее стадии устанавливали согласно Национальным рекомендациям по ХБП (2012).

Математический анализ цифрового материала осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). При обработке данных для протяженных переменных рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате биохимического обследования выявлено, что медиана суточной экскреции с мочой альбуминов при ДН более чем в 10 раз превышает таковую у детей в группе сравнения (рис. 1).

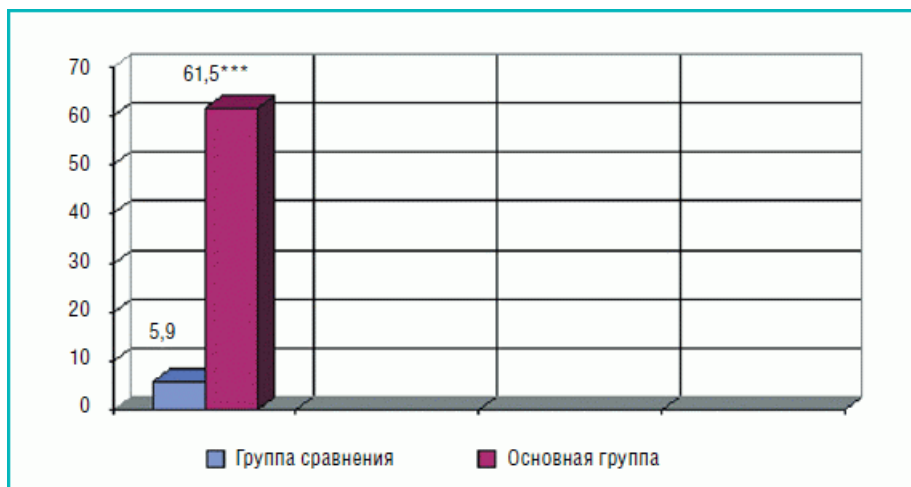


Рис. 1. Медианы показателя альбуминурии (мг/сутки) у пациентов с СД 1 типа

Изменения экскреции альбуминов с мочой у детей с СД 1 типа (%)

Таблица 1

Уровень альбуминурии	Группы пациентов	
	Сравнения	Основная
A0 (< 10 мг/сутки)	43,8	0,0*
A1 (10–29 мг/сутки)	56,2	0,0*
A2 (30–299 мг/сутки)	0,0	100,0*

Примечание. * Достоверность межгрупповых различий при значениях $p < 0,005$.

При исследовании суточной мочи в основной группе в 100% случаев выявлена высокая степень альбуминурии, соответствующая стадии A2 (табл. 1). Колебания этого показателя составили от 32 до 282, медиана — 61,5 [39,0–200,0] мг/сутки. В группе сравнения мочевого экскреция альбумина у 43,8% больных была менее 10 мг/сутки (стадия A0), а у 56,2% ее значения входили в диапазон от 10 до 29 мг/сутки (стадия A1).

Концентрация креатинина, как основного маркера оценки СКФ, у всех детей находилась в пределах референтных значений, но в основной группе этот показатель регистрировал все же более высокие значения, чем в группе сравнения, — 57,2 [45,0–71,4] ммоль/л против 44,0 [38,9–55,7] ммоль/л ($p < 0,05$). Однако значения СКФ, рассчитанные по формуле Шварца, практически равны у больных с ДН и без нее: 165 [145,0–191,5] мл/мин и 158,0 [134,0–208,0] мл/мин соответственно ($p > 0,05$).

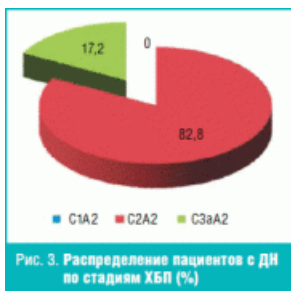
Более информативным методом оценки нарушения функции почек в настоящее время считается расчет СКФ на основании цистатина С, который в отличие от креатинина свободно фильтруется через клубочковую мембрану, но не секретуруется проксимальной канальцевой системой почек [3, 8, 12, 15, 16]. По нашим данным, концентрация цистатина С в сыворотке 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] ($p < 0,005$; рис. 2).



В соответствии со стратификацией стадий ХБП по уровню СКФ и альбуминурии дети с ДН имели стадию С2А2 (82,8%) или С3аА2 (17,2%) ХБП, соответствующих начальному или умеренному снижению ренальной функции (рис. 3).

В группе без ДН ни у одного из больных СКФ не была менее 60 мл/мин, то есть отсутствовали критерии для постановки диагноза ХБП.

Тем не менее у части больных без ДН (21 ребенок), несмотря на нормальные показатели СКФ по креатинину и уровень альбуминурии менее 30 мг/сутки, имело место повышение сывороточной концентрации цистатина С, сопровождающееся снижением СКФ. Установлено, что эти больные имели большую продолжительность СД, сочетанные осложнения заболевания, у них чаще регистрировались стойкое повышение артериального давления, более высокие цифры общего холестерина, триглицеридов, гликированного гемоглобина и микроальбуминурии по сравнению с детьми, имеющими нормальный уровень цистатина С в сыворотке крови (табл. 2). Это дает возможность отнесения их к группе высокого риска по формированию ДН.



Показатели	Цистатин С в норме	Цистатин С повышен
Средний возраст, годы	12,8 [9,8–16,0]	15,0 [13,5–17,0]*
Число осложнений	0 [0–1]	1,5 [1–2]***
Доля детей с ↑ АД, %	3,6	23,7*
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [4,0–4,6]	4,9 [4,4–5,2]**
Триглицериды, ммоль/л	0,70 [0,55–0,91]	1,10 [0,82–1,49]***
Гликированный НВ, %	8,55 [7,3–10,0]	9,85 [6,9–12,1]*
Микроальбуминурия, мг/сут	5,3 [3,0–11,5]	6,8 [5,0–21,0]*

Примечание. *, ** и *** обозначена достоверность межгрупповых различий при значениях p соответственно < 0,05; < 0,01 и < 0,005.

Выводы

Таким образом, у большинства детей с ДН выявляется клиническая и лабораторная симптоматика, соответствующая стадии С2А2 ХБП, реже диагностируется стадия С3аА2.

Для ДН в детском возрасте характерно повышение сывороточного уровня цистатина. Сравнительный анализ расчета СКФ двумя методами — по формуле Шварца и по уровню цистатина С в плазме крови — указывает на значительно более высокую информативность последнего у детей. Этот биохимический тест может быть использован для ранней диагностики повреждения почек при СД.

Повышение сывороточного уровня цистатина С при отсутствии явных признаков ренальной поврежденности у больного СД 1 типа следует расценивать в качестве фактора риска ХБП.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017. 112 с.
2. Архипов В. В. Концепция хронической болезни почек в педиатрии — следом за взрослыми, или Посмотрим, что нам предлагается // Нефрология. 2006. Т. 10, № 3. С. 120–122.
3. Вельков В. В. Цистатин С — новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики: метод. пособие. М.: Диакон, 2010. 72 с.
4. Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016 г. <http://www.who.int/>.
5. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология: рук-во. М.: Универсум Пабблишинг, 2006. 595 с.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2011. 478 с.
7. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с

- эндокринными заболеваниями. М.: Практика 2014. 446 с.
8. Кисельникова О. В., Спивак Е. М., Мозжухина Л. И. Цистатин С в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34. № 1. С. 63–66.
 9. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете: учеб. пособие. Новосибирск, 2014. 44 с.
 10. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Под ред. А. В. Смирнова. СПб: Левша, 2012. 54 с.
 11. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009. 484 с.
 12. Hoek F. J., Kemperman F. A., Krediet R. T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 2024–2031.
 13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney int. Suppl. 2013. Vol. 3. P. 1–150.
 14. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol 49, № 2, suppl 2. P. 9.
 15. Premaratne E. et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 31 (5). P. 971–973.
 16. Macisaac R. J. et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based thods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes // Diabet Med. 2007. Vol. 24 (4). P. 443–448.
-

О. В. Кисельникова*¹, кандидат медицинских наук
Л. И. Мозжухина*, доктор медицинских наук, профессор
Е. М. Спивак*, доктор медицинских наук, профессор
В. В. Туз**

* **ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ**, Ярославль

** **ГБУЗ ЯО ОДКБ**, Ярославль

¹ Контактная информация: kiselnikova1@yandex.ru

Сахарный диабет 1 типа у детей и хроническая болезнь почек/ О. В. Кисельникова, Л. И. Мозжухина, Е. М. Спивак, В. В. Туз

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 68-70

Теги: дети, диабет молодых, поражение почек, альбуминурия
