

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-06:616.61]-076.5

И. А. Бондарь¹, В. В. Климонтов¹, А. П. Надеев¹, Н. П. Бгатова²**НАЧАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**¹Новосибирский государственный медицинский университет; ²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

Изучены взаимосвязи между структурными изменениями в почках, нарушениями метаболизма и гемодинамики у 35 больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с нормальным клиренсом креатинина. 16 пациентов имели нормальную экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ), 17 — микроальбуминурию, 2 — протеинурию (0,68 и 0,8 г/сут). С помощью световой и электронной микроскопии в биоптатах почек у обследованных больных СД выявлены начальные стадии диффузного гломерулосклероза, дистрофические и атрофические изменения канальцевого эпителия, склероз интерстиция и артериол. Повышенная ЭАМ была ассоциирована со снижением процента подоцитов в клубочках, утолщением и слиянием малых отростков подоцитов, увеличением толщины клубочковой и канальцевой базальной мембраны, уменьшением числа фенестр эндотелия, увеличением фракционного объема мезангия, перигломерулярным склерозом, полным склерозом отдельных клубочков, атрофией канальцевого эпителия, склерозом интерстиция и артериол. Предикторами начальных структурных изменений в почках являлись контроль гликемии, длительность СД, экскреция альбумина и АД.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, начальные морфологические изменения.

The relationships between renal structural abnormalities, metabolic, and hemodynamic changes were studied in 35 type diabetic patients with normal creatinine clearance. Sixteen patients had normal urinary albumin excretion (UAE) rates, 17 were microalbuminuric, and 2 had proteinuria (0.68 and 0.8 g/day). Light and electron microscopy revealed the early stages of diffuse glomerulosclerosis, tubular dystrophy and atrophy, interstitial and arteriolar sclerosis in the renal biopsy specimens of the examinees. Increased UAE was associated with the reduced percent of glomerular podocytes, the thickening and fusion of small podocytic processes, the increased thickness of the glomerular and tubular basement membrane, the reduced number of endothelial fenestrae, the increased fractional volume of the mesangium, periglomerular sclerosis, global sclerosis of some glomeruli, tubular endothelial atrophy, and interstitial and arteriolar sclerosis. Glycemic control, diabetes duration, albumin excretion rate, and blood pressure are the predictors of early renal structural changes.

Key words: type 1 diabetes, diabetic nephropathy, early morphological changes.

Прогрессирующее течение и необратимость клинически выраженных стадий диабетической нефропатии (ДН) предопределили интерес исследователей к ранним, доклиническим этапам развития этого осложнения. В настоящее время многие аспекты формирования начальных стадий ДН изучены недостаточно. В частности, требуют уточнения изменения ультраструктуры и функции клеток клубочков и канальцев на ранних стадиях ДН. Ограничены данные о влиянии метаболических и гемодинамических нарушений, свойственных сахарному диабету (СД), на структурные и функциональные изменения в почках. Эти вопросы имеют большое значение для понимания механизмов развития ДН, оптимизации подходов к ее профилактике и лечению.

Целью работы явилось изучение начальных морфологических изменений в почках у больных СД 1-го типа в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания, изменениями метаболизма и гемодинамики.

Материалы и методы

В исследование включены 35 больных СД 1-го типа — 12 мужчин и 23 женщины. Возраст больных составил от 16 до 46 лет (средний возраст $29,5 \pm 8,2$ года) с длительностью заболевания от 2 мес до 26 лет (в среднем $5,2 \pm 5,3$ года). Уровень гликиро-

ванного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 4,7—13,4% (в среднем $9,4 \pm 1,7\%$), суточная доза инсулина — 0,31—1,0 (в среднем $0,64 \pm 0,20$) ЕД/кг. 17 пациентов имели нормальную экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ) — 3,4—22 мг/сут, у 16 больных выявлена микроальбуминурия (ЭАМ 31,2—181 мг/сут), у 2 — протеинурия (0,68 и 0,8 г/сут). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по Cockcroft-Gault, составила 63—203 (в среднем 106 ± 30) мл/мин. Отеки отмечены у 1 больной, случаев нефротического синдрома и почечной недостаточности среди обследованных не было. С учетом результатов суточного мониторирования артериального давления (АД) у 9 пациентов выявлена артериальная гипертензия. За исключением 1 случая ее длительность не превышала 5 лет. У 7 больных фиксировались подъемы АД в анамнезе. До проведения биопсии терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента получали 3 пациента с микроальбуминурией (эналаприл в суточной дозе 2,5—10 мг). Другие антигипертензивные препараты не назначали.

Нефробиопсию проводили по клиническим показаниям с целью определения характера и выраженности поражения почек при наличии повышенной ЭАМ или факторов риска ДН. Пациенты давали письменное информированное согласие на проведение биопсии. Процедуру осуществляли под ультразвуковым контролем биопсийной иглой

№ 16 в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. А. В. Сасин) Новосибирской государственной областной клинической больницы.

Образцы ткани почек для световой микроскопии фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК-реакцией, по ван-Гизону. Выраженность изменений оценивали полуколичественно по стандартизированной шкале. Относительный объем мезангия, а также объемную плотность интерстиция в корковом веществе определяли с помощью окулярной сетки на 289 точек (Г. Г. Автандилов, 1990). В качестве контроля использовали почки 15 здоровых лиц — 8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 25 до 42 лет (в среднем $33,2 \pm 8,1$ года), умерших от черепно-мозговых травм (автокатастрофы). При судебно-медицинском исследовании этих людей не выявлено признаков хронических заболеваний, отравлений, травматических и иных повреждений почек. Образцы почек забирали не позднее 24 ч с момента биологической смерти.

Фрагменты биоптатов для электронной микроскопии фиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толудиновым голубым, изучали под световым микроскопом. На полутонких срезах подсчитывали количество клеток в 7 клубочках каждого биоптата, определяли процентное соотношение эндотелиоцитов, мезангиоцитов и подоцитов. Готовили ультратонкие срезы, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010. Морфометрию структурных компонентов нефрона проводили при увеличении в 38 000. Определяли толщину клубочковой и канальцевой базальной мембраны (БМ), среднюю толщину малых отростков подоцитов, количество фенестр эндотелия. Электронно-микроскопические исследования выполнены 11 больными с нормальной ЭАМ и 11 — с микроальбуминурией. В качестве контроля использовали неизмененные фрагменты почек 5 пациентов с нефрокарциномами — 3 мужчин и 2 женщины в возрасте от 38 до 58 лет (в среднем $44,8 \pm 8,4$ года). При клиническом обследовании этих больных были исключены нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия и другие сопутствующие заболевания, которые могут оказывать влияние на структуру и функцию почек. Образцы почек для исследования забирали непосредственно во время нефрэктомии, сразу после извлечения органа.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 1/11 от 16.11.05).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Применяли дисперсионный (ANOVA), корреляционный и многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро—Уилкса, различия данных оценивали по критерию Стьюдента. Критиче-

ский уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Световая микроскопия. При исследовании биоптатов почек у всех обследованных больных были выявлены структурные изменения клубочков, которые с учетом анамнеза расценены как проявления начальных стадий ДН (рис. 1, см. на вклейке). Частота обнаружения различных признаков гломерулярной патологии приведена в табл. 1, демонстрирующей, что наиболее постоянными признаками развивающейся ДН являлись (в порядке убывания): избыточная пролиферация мезангиальных клеток, увеличение объема клубочков, утолщение стенок капиллярных петель, расширение мезангия. Эти изменения были начальными признаками гломерулопатии. При большей выраженности изменений клубочков обнаруживались перигломерулярный склероз и полное фиброзирование отдельных клубочков (у 1 больной с протеинурией и у 1 больной с микроальбуминурией и отечным синдромом).

С помощью окраски ШИК-методом в клубочках выявлены участки очагового расширения мезангия с избыточным очаговым отложением протеогликанов и других гликопротеидов в матриксе. При окраске по ван-Гизону определяли диффузное расположение коллагеновых волокон в мезангии, стенках клубочковых капилляров, наружном листке капсулы клубочка. Эти изменения были более выражены у больных с микро- и макроальбуминурией (рис. 2, см. на вклейке). Указанные морфологические изменения характеризуют начальные этапы формирования диффузного типа гломерулосклероза. Узелковый тип гломерулосклероза, считающийся более специфичным для СД, не выявлен ни в одном случае. Очевидно, это объясняется тем, что данный морфологический вариант изменений клубочков развивается на более поздних стадиях ДН [1, 11]. Одним из наиболее типичных признаков ДН считают расширение мезангия [12]. Количество об этом процессе судят по соотношению объема мезангия к объему клубочка. Среди обследованных нами пациентов данное соотношение оказалось в среднем в 1,3 раза выше, чем в контро-

Таблица 1
Морфологические признаки патологии клубочков у обследованных больных СД 1-го типа с начальными стадиями ДН

Признак	Частота обнаружения
Гипертрофия и гиперклеточность клубочков	30 (85,7)
Утолщение стенок капилляров	27 (77,1)
Расширение мезангия	23 (65,7)
Расширение капиллярных петель	21 (60)
Перигломерулярный склероз	16 (45,7)
Сужение просвета капсулы	10 (28,6)
Полное замещение отдельных клубочков соединительной тканью	2 (5,7)

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках — процент.

Таблица 2

Соотношение основных типов клубочковых клеток (в %) у больных СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией

Тип клеток	Группа обследованных		
	больные с нормоальбуминурией	больные с микроальбуминурией	контроль
Эндотелиоциты	46,1 ± 2,7	46,5 ± 2,8	45,2 ± 0,8
Мезангиоциты	24,1 ± 2,2	27,0 ± 2,9*	24,9 ± 0,5
Подоциты	29,7 ± 2,0	26,5 ± 3,0*	29,8 ± 0,9

Примечание. * — достоверное ($p < 0,05$) различие с контролем и с больными с нормоальбуминурией.

ле ($22,6 \pm 5,1$ и $17,2 \pm 2,9\%$ соответственно, $p = 0,0001$). Среди больных СД отношение мезангий/клубочек было выше у больных с микроальбуминурией, чем у пациентов с нормальной ЭАМ ($25,5 \pm 3,8$ и $17,2 \pm 2,9\%$ соответственно, $p = 0,0001$). В модели многофакторного регрессионного анализа предикторами объема мезангия оказались альбуминурия, HbA_{1c} и систолическое АД ($\beta = -1,03$, $\beta = -0,61$ и $\beta = -0,60$ соответственно; $R^2 = 0,51$, $F = 3,2$, $p = 0,05$). Это согласуется с представлениями о ведущей роли гипергликемии и артериальной гипертензии в формировании диабетического гломерулосклероза [1].

Клеточный состав клубочков у больных СД с нормоальбуминурией значимо не отличался от контроля (табл. 2). У пациентов с микроальбуминурией зафиксировано увеличение процента мезангиоцитов и снижение процента подоцитов в сравнении со здоровыми лицами ($p = 0,003$) и с больными с нормальной ЭАМ ($p = 0,002$). Эти данные соответствуют результатам исследований, в которых показано уменьшение абсолютного числа подоцитов в клубочках на ранних стадиях ДН [14, 15, 17]. Причиной снижения числа подоцитов считают подавление синтеза $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегрина [4], осуществляющего связь между подоцитами и гломерулярной БМ. Дефицит $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегрин приводит к отрыву подоцитов и их попаданию в мочу [10]. Другой причиной уменьшения числа подоцитов при СД может быть активация апоптоза этих клеток [16].

Процент подоцитов у обследованных больных отрицательно коррелировал с альбуминурией ($r = -0,57$, $p = 0,002$), относительным объемом мезангия ($r = -0,38$, $p = 0,04$), длительностью СД ($r = -0,36$, $p = 0,05$) и СКФ ($r = -0,47$, $p = 0,01$). Последняя взаимосвязь может объясняться усилением отрыва подоцитов от гломерулярной базальной мембраны в условиях внутриклубочковой гиперфильтрации и гипертензии. В модели пошагового регрессионного анализа значимыми предикторами числа подоцитов оказались длительность СД и суточная потеря белка с мочой ($\beta = -0,45$ и $\beta = -0,56$; $R^2 = 0,40$, $F = 4,8$, $p = 0,01$). Поскольку подоциты играют важнейшую роль в обеспечении селективной проницаемости почечного фильтра, связь между снижением числа подоцитов и увеличением альбуминурии может носить причинно-следственный характер. Проспективные наблюдения показали, что

уменьшение количества подоцитов является предвестником прогрессирования ДН [7].

Изменения канальцевого аппарата нефронов, как и изменения клубочков, зафиксированы у всех обследованных больных (табл. 3). Основным вариантом патологии канальцев являлась мелко- и средневакуольная дистрофия. В части случаев дистрофия сочеталась с атрофическими изменениями в виде уплощения тубулярного эпителия и расширения просвета канальцев. Атрофия канальцев наблюдалась у больных с артериальной гипертензией, микро- и макроальбуминурией. Современные исследования свидетельствуют, что изменения канальцевых клеток при СД индуцирует гипергликемия. Повреждение канальцевого эпителия при этом связано с активацией фактора NF- κ B и с продукцией провоспалительных цитокинов [9]. Патогенное влияние на эпителиоциты канальцев оказывают поздние продукты гликирования [18]. Большую роль в развитии атрофических изменений канальцев при СД может играть апоптоз канальцевых клеток [3].

Нарушение функции эпителиоцитов канальцев рассматривается как важный фактор в развитии интерстициального склероза [6]. В обследованной группе склероз интерстиция, наиболее выраженный в мозговом веществе, был зафиксирован у 9 (25,7%) пациентов. У всех больных с формирующимся интерстициальным склерозом выявлена повышенная ЭАМ. Среднее значение доли интерстиция у больных СД составило $8,6 \pm 2,0\%$, в контроле — $10,2 \pm 1,4\%$ ($p = 0,02$). Очевидно, уменьшение доли интерстиция в корковом веществе у больных СД носит относительный характер и связано с увеличением площади, занимаемой клубочками и канальцами.

При исследовании сосудов у 21 (60%) пациента выявлено утолщение стенок артериол. У 12 из этих больных имели место подъемы АД в анамнезе или постоянная артериальная гипертензия. Вместе с тем у остальных пациентов с артериолосклерозом утолщение стенок сосудов развилось при нормальном уровне АД. Это подтверждает данные других исследователей [13] о том, что изменения артериол при СД могут развиваться даже в отсутствие артериальной гипертензии. Все больные с артериолосклерозом и нормальным АД имели микро- или макроальбуминурию.

Ультраструктурные изменения. При изучении структур клубочков в электронном микроскопе у

Таблица 3

Морфологические признаки патологии канальцев и интерстиция у обследованных больных СД 1-го типа с начальными стадиями ДН

Признак	Частота обнаружения
Вакуольная дистрофия эпителиоцитов канальцев	35 (100)
Атрофические изменения эпителиоцитов канальцев	13 (37,1)
Эозинофильно-белковые массы или белковые цилиндры в просвете канальцев	4 (11,4)
Склероз интерстиция	9 (25,7)
Отек интерстиция	8 (22,9)

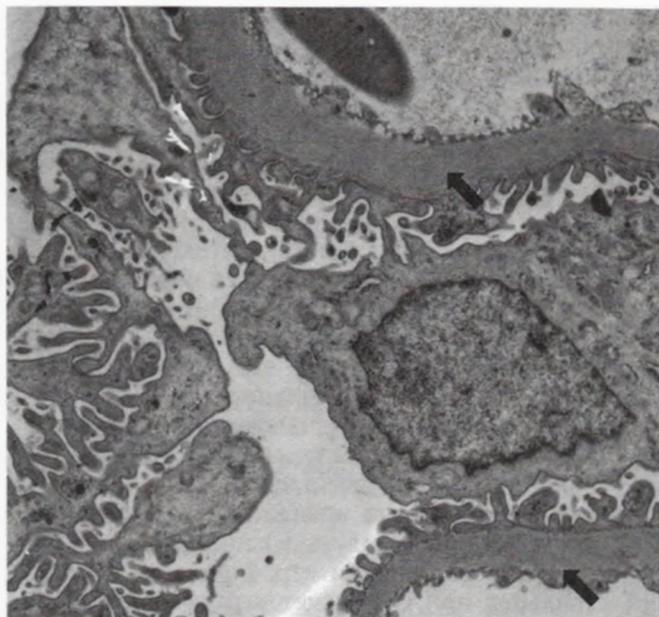


Рис. 3. Почечный фильтр на нормоальбуминурической стадии ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Н., 21 год, СД 2 года, альбуминурия 6 мг/сут. Диффузное утолщение клубочковой БМ (показано стрелками).

всех обследованных больных выявлены изменения гломерулярной БМ. У пациентов с небольшой давностью СД и нормоальбуминурией прослеживалось диффузное утолщение БМ, однако ее структура в большинстве случаев была сохранена (рис. 3). У больных с микроальбуминурией выявляли участки неравномерного утолщения, набухания и гомогенизации БМ (рис. 4). Средняя толщина БМ у пациентов с нормоальбуминурией незначительно превышала контроль (489 ± 94 и 338 ± 50 нм, $p = 0,01$). Различия с контролем у больных с микроальбуминурией оказались более выраженными (646 ± 113 нм, $p = 0,00009$). Толщина клубочковой БМ положительно коррелировала с альбуминурией ($r = 0,53$, $p = 0,005$), HbA_{1c} ($r = 0,53$, $p = 0,005$) и гликемией натощак ($r = 0,38$, $p = 0,05$). В многофакторном анализе предикторами толщины клубочковой БМ оказались альбуминурия, возраст и гликемия натощак ($\beta = 0,96$, $\beta = 0,54$ и $\beta = 0,58$ соответственно). В сумме эти факторы объясняли 73% вариабельности признака ($R^2 = 0,73$, $F = 9,22$, $p = 0,22$). Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между качеством гликемического контроля, альбуминурией и изменениями клубочковой БМ на ранних стадиях ДН.

При исследовании подоцитов у больных СД выявляли признаки дистрофических изменений: вакуолизацию и отек цитоплазмы

мы, набухание органелл, уменьшение количества митохондрий, прикрепленных и свободных рибосом. У больных с микро- и макроальбуминурией наблюдали утолщение и частичное слияние малых отростков подоцитов. Количество малых отростков, рассчитанное на 7 мкм тестовой площади, оказалось достоверно пониженным в группе больных с микроальбуминурией по сравнению с контролем ($9,2 \pm 1,7$ и $11,5 \pm 1,5$ соответственно, $p = 0,02$) и с пациентами с нормальной ЭАМ ($10,6 \pm 1,4$, $p = 0,05$). У пациентов с нормоальбуминурией достоверного увеличения толщины малых отростков не выявлено (581 ± 247 нм, $p = 0,23$). Установлена прямая корреляция между толщиной малых отростков и альбуминурией ($r = 0,51$, $p = 0,02$). В многофакторном анализе независимыми предикторами толщины малых отростков оказались альбуминурия и гликемия натощак ($\beta = 0,62$ и $\beta = 0,47$, $R^2 = 0,51$, $F = 8,31$, $p = 0,005$).

Как известно, малые отростки подоцитов формируют наружную часть гломерулярного фильтра и являются последним препятствием для выхода альбумина в ультрафильтрат, поэтому повреждение подоцитов с ретракцией малых отростков закономерно ассоциируется с повышением ЭАМ [2]. Ранее взаимосвязь между толщиной отростков подоцитов и альбуминурией была показана у больных СД 2-го типа [5, 17] и при экспериментальном СД [8]. Наши данные свидетельствуют о значимости изменений малых отростков подоцитов в развитии микроальбуминурии при СД 1-го типа.

При исследовании эндотелиоцитов капилляров отмечали набухание, фрагментацию и отшнуровку цитоплазмы этих клеток (так называемый клазматоз). В эндотелии обнаруживалось множество вакуолей. Количество фенестр эндотелия оказалось сниженным в группе больных с микроальбумину-



Рис. 4. Почечный фильтр на микроальбуминурической стадии ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Е., 33 года, СД 5 лет, альбуминурия 31,6 мг/сут. Гомогенизация и неравномерное утолщение гломерулярной БМ, утолщение и частичное слияние малых отростков (показано стрелками). Вакуолизация цитоплазмы подоцита.

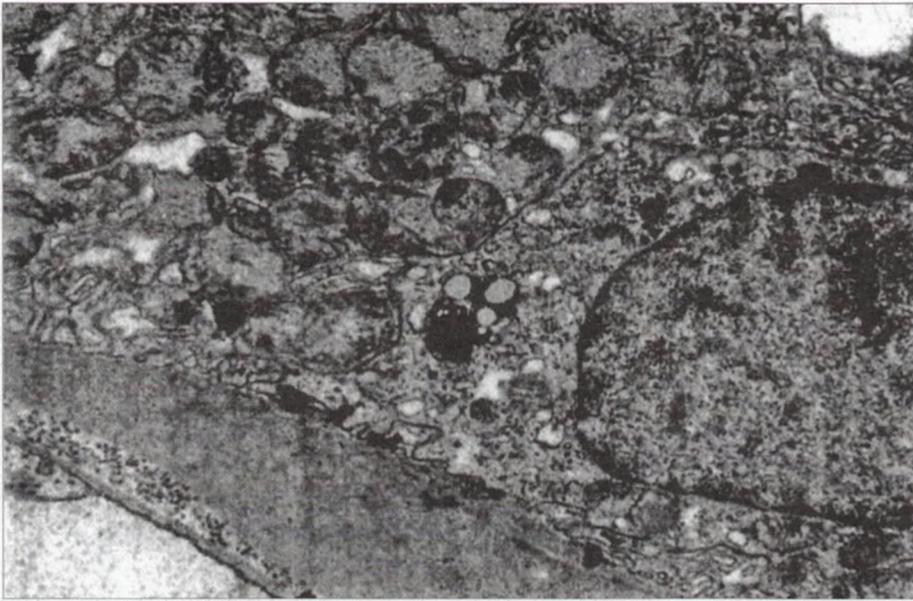


Рис. 5. Изменения структуры проксимального отдела нефрона при ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Л., 37 лет, СД 3 мес, ЭАМ 78,3 мг/сут. Набухание митохондрий (показано стрелками), расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума, возрастание числа вторичных лизосом. Неравномерное утолщение канальцевой БМ.

рией по сравнению с пациентами с нормальной ЭАМ и контролем ($6,8 \pm 1,8$, $8,9 \pm 2,2$ и $9,9 \pm 0,7$ на 7 мкм тестовой площади соответственно, $p = 0,03$ и $p = 0,003$).

Изменения мезангиальных клеток у больных СД характеризовались набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, появлением в ней липидных включений. У больных с повышенной ЭАМ нередко наблюдали расширение и отек мезангиального матрикса, накопление в нем коллагеновых волокон.

В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев обнаружено большое количество вакуолей, набухание митохондрий, расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. У больных СД с микроальбуминурией отмечалось возрастание электронной плотности и размеров вторичных лизосом (рис. 5). Описанные явления подтверждают данные световой микроскопии о развитии дистрофических изменений в эпителиоцитах на самых ранних стадиях ДН, которые можно объяснить усиленной реабсорбционной нагрузкой канальцев при повышении проницаемости гломерулярного фильтра, а также изменениями метаболизма эпителиоцитов в условиях гипергликемии.

При исследовании тубулярной БМ отмечали ее диффузное или неравномерное утолщение, набухание, разволокнение. Средняя толщина БМ проксимального отдела нефрона составила 826 ± 152 нм у больных СД и 580 ± 63 нм в контроле ($p = 0,002$). Достоверно более утолщенной БМ канальцев была у пациентов с микроальбуминурией в сравнении с пациентами с нормальной ЭАМ (664 ± 224 и 843 ± 321 нм, $p = 0,0001$). При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между толщиной канальцевой БМ и альбуминурией ($r = 0,43$, $p = 0,05$), HbA_{1c} ($r = 0,62$, $p = 0,01$), гликемией натощак ($r = 0,33$, $p = 0,13$). В многофакторном рег-

рессионном анализе установлено влияние уровня гликемии натощак и альбуминурии на толщину канальцевой БМ ($\beta = 0,82$ и $\beta = 0,60$, $R^2 = 0,39$, $F = 3,44$, $p = 0,05$). Таким образом, закономерности изменений тубулярной БМ оказались сходными с таковыми для БМ клубочков. Между толщиной клубочковой и канальцевой БМ прослеживалась прямая корреляция ($r = 0,40$, $p = 0,07$).

Проведенные исследования свидетельствуют, что при неудовлетворительном контроле гликемии структурные изменения в почках у больных СД 1-го типа начинают формироваться в первые годы заболевания, при нормальной ЭАМ. Выраженность структурных изменений в почках на ранних стадиях ДН зависит от качества контроля гликемии, длительности заболевания, величины альбуминурии и уровня АД.

Выводы

1. Морфологические изменения в почках у больных СД 1-го типа появляются в первые годы болезни, при нормальном уровне альбуминурии и проявляются гипертрофией клубочков, склерозом стенки капилляров, дистрофией клеток клубочков и канальцев.

2. С наличием микроальбуминурии у больных СД 1-го типа связаны следующие морфологические изменения:

— при световой микроскопии: увеличение объема мезангия клубочков, перигломерулярный склероз, уменьшение процента подоцитов в клубочках, атрофия эпителиоцитов канальцев, склероз интерстиция и артериол, полный склероз отдельных клубочков;

— при электронной микроскопии: утолщение и ретракция малых отростков подоцитов, утолщение и нарушение структуры клубочковых и канальцевых базальных мембран, уменьшение числа фенестр эндотелия в капиллярах клубочков.

3. Выраженность изменений в почках на ранних стадиях ДН определяют гипергликемия, длительность СД, экскреция альбумина и уровень АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Asanuma K., Mundel P. // Clin. Exp. Nephrol. — 2003. — Vol. 7, N 4. — P. 255–259.
3. Bamri-Ezzine S., Ao Z. J., Londono I. et al. // Lab. Invest. — 2003. — Vol. 83, N 7. — P. 1069–1080.
4. Chen H. C., Chen C. A., Guh J. Y. et al. // Life Sci. — 2000. — Vol. 67, N 19. — P. 2345–2353.
5. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A. M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1031–1035.
6. Gilbert R. E., Cooper M. E. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 5. — P. 1627–1637.

7. Meyer T. W., Bennett P. H., Nelson R. G. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1341–1344.
8. Mifsud S. A., Allen T. J., Bertram J. F. et al. // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 878–882.
9. Morcos M., Sayed A. A., Bierhaus A. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3532–3544.
10. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1379–1383.
11. Olsen S. // *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus* / Ed. C. E. Mogensen. — Boston, 1994. — P. 141–150.
12. Osterby R. // *Diabetologia*. — 1992. — Vol. 35, N 9. — P. 803–812.
13. Osterby R., Hartmann A., Bangstad H. J. // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45, N 4. — P. 542–549.
14. Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping-Eagle S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
15. Steffes M. W., Schmidt D., McCreery R. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59, N 6. — P. 2104–2113.
16. Susztak K., Raff A. C., Schiffer M., Bottinger E. P. // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, N 1. — P. 225–233.
17. White K. E., Bilous R. W., *Diabiopsies Study Group* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 1437–1440.
18. Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 2. — P. 464–473.

Поступила 16.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 617.58-02:616.379-008.64]-089.87:616-084

М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина, А. К. Волковой, Н. А. Мыскина

СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИКИ АМПУТАЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ В МОСКВЕ

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы

Синдром диабетической стопы (СДС), диабетическая стопа — инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [5]. СДС представляет собой терминальную стадию развития таких поздних осложнений сахарного диабета (СД), как нейропатия и снижение магистрального кровотока нижних конечностей (макроангиопатия). Нет сомнений в том, что данное осложнение является одним из самых тяжелых с медико-социальной и экономической точек зрения. Высокие послеампутиционная летальность и частота повторных ампутаций, инвалидизация больных, большие затраты, связанные с последующим ведением данной категории больных, выраженное снижение качества жизни не только самих инвалидов, но и их родственников — это далеко не полный перечень последствий высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД [1]. Сент-Винсентская декларация в 1989 г. провозгласила одной из главных задач клинической диабетологии "...снижение, по крайней мере, в два раза числа ампутаций конечностей по поводу обусловленной диабетом гангрены" к 2000 г. [2]. К началу XXI века лишь 5 стран мира доложили о достоверном снижении количества высоких ампутаций: Швеция, Дания, Италия, Великобритания и Нидерланды [12].

В целом число ампутаций нижних конечностей продолжает расти. Разрыв между частотой ампутаций у больных и у лиц без СД также увеличивается [12]. Например, в Бразилии риск ампутаций нижних конечностей у больных СД в 100 (!) раз выше, чем у людей без СД [5]. Совершенно удручающая ситуация складывается в развивающихся странах: растет число больных СД, большинство из которых имеют низкий социально-экономический статус. Во многих государствах (страны Западного побережья Тихого океана, Индия, страны Африки) обеспечение населения медикаментами затруднено, а

доступность медицинской помощи очень низкая [5, 15]. Но даже в государствах со стабильной экономической количеством ампутаций нижних конечностей у больных СД не уменьшается или уменьшается незначительно [16, 18]. Одной из причин этого можно считать возрастающее число больных СД. Однако в Нидерландах при анализе частоты высоких ампутаций с 1991 по 2001 г. было снижено количество ампутаций. При этом количество больных СД в этой стране за 10 лет значительно возросло [21]. Частота ампутаций в регионах одной и той же страны различается. Так, в Великобритании выявлена выраженная вариабельность частоты ампутаций в 4 городах: Лидс, Лейкестер, Мидлсбург и Шеффилд [10]. В Нидерландах отмечено 4-кратное различие в частоте высоких ампутаций между 27 регионами [20]. В США географическая вариабельность частоты ампутаций различалась в 8 раз [25]. Для объяснения подобных фактов необходимо отметить, что профилактические мероприятия по снижению количества высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД делят на первичные и вторичные.

Комплекс первичных лечебно-профилактических мероприятий направлен на выявление больных, имеющих риск развития СДС, и наблюдение за ними с целью предотвращения ампутаций. Вторичная профилактика высоких ампутаций нижних конечностей — лечение больных с уже развившимся СДС. В данном случае для достижения цели — предотвращения ампутации — необходима четкая, хорошо организованная работа междисциплинарной команды. Участниками команды являются специалисты, вовлеченные в процесс ведения больного с СДС, — эндокринолог, хирург, сосудистый хирург, ортопед, специально обученная медицинская сестра, подиатр (специалист со специальным медицинским образованием по уходу за ногами — в России данная специальность официально не зарегистрирована.) В зависимости от формы и тяжести поражения нижних конечностей состав