

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.379-008.64-06:616.61]-053.2(470-25)

Г. И. Сивоус, Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Л. Н. Самсонова, Н. П. Герасимова,
Э. А. Войчик, Т. М. Алексеева, Т. В. Гвинджилия

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МОСКВЫ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования, Центральная клиническая больница № 3 МПС (главный врач В. И. Лабзин), Городской эндокринологический диспансер (главный врач Л. В. Клешева), Москва

С целью изучения клинико-эпидемиологической характеристики диабетической нефропатии (ДН) у детей и подростков Москвы обследовано 166 (72 лица мужского и 94 — женского пола) больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в возрасте от 5 лет до 21 года с длительностью заболевания от 1 года до 18 лет. Критерием диагностики ДН служила микроальбуминурия (МАУ). ДН была диагностирована у 75 (45,7%) больных: у 64 (85,3%) — на стадии МАУ и у 11 (14,6%) — на стадии протеинурии. Случаев нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности не зарегистрировано. Минимальная длительность ИЗСД у подростков с МАУ составила около 2 лет, у подростков с протеинурией — около 5 лет. Все больные с ДН находились в пубертатном или постпубертатном периодах. Не выявлено зависимости частоты ДН от пола, возраста, стадии полового развития подростков. Факторами риска развития ДН у этих больных были хроническая гипергликемия, общая и допубертатная длительность сахарного диабета, наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, липидные нарушения. Таким образом, скринингу на ДН подлежат дети допубертатного возраста с длительностью заболевания 5 лет, подростки с длительностью заболевания 1 год с момента манифестации ИЗСД.

A total of 166 patients (72 males and 94 females) with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) aged 5 to 21 years with disease duration of 1 to 18 years were examined in order to assess the clinical picture and epidemiology of diabetic nephropathy (DN) in children and adolescents in Moscow. Microalbuminuria (MAU) was the criterion of DN. DN was diagnosed in 75 (45.7%) of patients: in 64 (85.3%) at the MAU stage and in 11 (14.6%) at the stage of proteinuria. There were no cases with the nephrotic syndrome or chronic renal insufficiency. The minimal duration of IDDM in adolescents with MAU was about 2 years, in those with proteinuria about 5 years. All patients with DN were pubertal or postpubertal. The incidence of DN did not depend on the sex, age, or pubertal status. DN risk factors in these patients were chronic hyperglycemia, total and prepubertal duration of diabetes, hereditary predisposition to arterial hypertension, and lipid disorders. Therefore, prepubertal children with disease duration of 5 years and adolescents with disease duration of 1 year since IDDM manifestation are to be screened for DN.

Использование высокоэффективных препаратов инсулина, полученных на основе генной инженерии, оптимизация режимов его введения, а также широкое внедрение самоконтроля заболевания и обучения больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) в последние годы привели к значительному снижению смертности от острых коматозных состояний у этой категории лиц. Увеличение продолжительности жизни больных диабетом выдвинуло на первый план проблему поздних сосудистых осложнений, среди которых диабетическая нефропатия (ДН) занимает ведущее место в ряду причин ранней инвалидизации и смертности [1, 4]. По данным Е. Friedman [5], около 1/3 всех больных ИЗСД погибает от терминальной почечной недостаточности уже через 15—20 лет от начала заболевания.

Важной задачей врача-диабетолога является своевременная диагностика диабетических осложнений на ранних стадиях, когда еще возможно обратное развитие патологического процесса, на фоне адекватных профилактических и лечебных мероприятий. В связи с этим возникают важные практические вопросы: когда следует ожидать начала поздних диабетических осложнений и какие

контингенты больных подлежат скринингу на диабетические осложнения?

Целью нашего исследования было изучение клинико-эпидемиологической характеристики ДН у детей и подростков Москвы.

Материалы и методы

Обследовано 166 больных ИЗСД детей и подростков (72 лица мужского и 94 — женского пола) в возрасте от 5 лет до 21 года с длительностью заболевания от 1 года до 18 лет) с манифестацией заболевания до 15 лет. 26 больных на момент обследования не имели вторичных половых признаков, 140 находились в пубертатном и постпубертатном периодах. Все больные получали инсулинотерапию в 3- или 4-кратном режиме генно-инженерными инсулинами короткого и пролонгированного действия. Исследования проводили на фоне компенсации или субкомпенсации углеводного обмена, при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе и эссенциальной гипертензии.

Стадии полового развития оценивали по классификации J. Tanner (1969 г.).

Сравнительная характеристика подростков с ДН и без ДН

Показатель	Больные без ДН	Больные с ДН
Число больных	64	75
мужчин	27	28
женщин	37	47
Возраст больных, годы	15,2 ± 0,3	18,1 ± 1,9
Длительность ИЗСД, годы	5,6 ± 0,7	7,8 ± 0,5*
САД, мм рт. ст.	110,7 ± 1,0	11,9 ± 1,2
ДАД, мм рт. ст.	69,7 ± 0,9	71,50 ± 0,9
СКФ, мл/мин 1,73 м ²	117,8 ± 5,8	109,1 ± 4,2
Hb A _{1c} , %	11,2 ± 0,24	12,1 ± 0,25**

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — при $p < 0,05$, две — при $p < 0,01$. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Критерием диагностики начинающейся ДН служила микроальбуминурия (МАУ). В работе была использована классификация ДН С. Mogensen и соавт. (1983 г.). Начинающуюся нефропатию диагностировали при уровне альбуминурии 30—300 мг/сут (стадия МАУ), выраженную — более 300 мг/сут (стадия макроальбуминурии и протеинурии).

Наряду с общепринятыми клиническими методиками всем больным было проведено специальное исследование для оценки функционального состояния почек, углеводного и липидного обмена. Определение суточной протеинурии проводили методом с сульфациловой кислотой.

Исследование содержания альбумина в моче проводили троекратно на протяжении 3 мес: 2 раза в утренней порции мочи с помощью диагностических полосок "Micral-Test 11" фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия) и 1 раз в суточной моче турбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе "Spectrum Abbot" фирмы "Spectrum Laboratories" (США) с помощью диагностических наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия). Персистирующей считали МАУ, определявшуюся не менее 2 раз в течение указанного времени.

Определение уровня гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) проводили колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре с программным обеспечением ТЕСО-84 (США). Хорошей считали компенсацию углеводного обмена при уровне Hb A_{1c} менее 9%, удовлетворительной — 9—10%, плохой — более 10%.

Концентрацию общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) определяли на автоматическом анализаторе "Spectrum Abbot" фирмы "Spectrum Laboratories" (США). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП) рассчитывали по общепринятой формуле. Уровень апопротеинов А1 и В (apoA-1 и apoB) определяли с помощью диагностических наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли на гамма-камере МП 9100 с ЭВМ "Сцинтипро". В качестве радиофармпрепарата использовали пентатех-^{99m}Tc, выводившийся механизмом клубочковой фильтрации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ. Достоверность различий между группами оценивали по критериям χ^2 и Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

По данным нашего исследования ДН диагностирована у 75 (45,7%) пациентов (28 лиц мужского и 47 — женского пола). У детей, не имевших вторичных половых признаков, не было зарегистрировано случаев ДН. Все больные с МАУ и протеинурией находились в пубертатном или постпубертатном периодах. Распространенность ДН у этой категории больных составила 53,6%.

Среди больных с ДН у 64 (85,3%) пациентов имела место персистирующая МАУ, что соответствовало III стадии ДН, и у 11 (14,6%) — МАУ и протеинурия, соответствующая IV стадии ДН. Случаев нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности не выявлено. Сравнительная

характеристика подростков с ДН и без ДН представлена в табл. 1.

Как показали результаты нашего исследования, статистически значимые различия в сравниваемых группах отмечены только по длительности ИЗСД и компенсации углеводного обмена. Так, длительность ИЗСД у больных с ДН составила $7,8 \pm 0,5$ года и была достоверно выше по сравнению с больными без нефропатии ($5,6 \pm 0,7$ года; $p < 0,05$). Уровень Hb A_{1c} у больных с ДН ($12,1 \pm 0,25\%$) также значительно превышал этот показатель у подростков без нефропатии ($11,2 \pm 0,24\%$; $p < 0,01$), что подтверждает роль хронической гипергликемии в формировании диабетических микроангиопатий [7].

Распространенность ДН увеличивалась прямо пропорционально в зависимости от длительности заболевания. Так, при длительности ИЗСД до 5 лет ДН диагностирована у 33% больных, 5—10 лет — у 57,1% пациентов, более 10 лет — у 76,4% (см. рисунок). Различия распространенности ДН оказались статистически достоверными ($p < 0,05$).

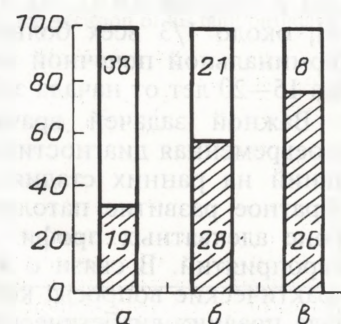
По результатам нашего исследования не выявлено зависимости распространенности ДН от пола и возраста подростков.

Анализ уровней АД и СКФ также не показал достоверных различий у больных с ДН и без нее.

Вплоть до конца 80-х годов среди большинства диабетологов мира преобладала точка зрения, что поздние диабетические осложнения не развиваются у детей до начала пубертатного возраста, а препубертатная длительность ИЗСД имеет минимальное влияние на риск развития поздних сосудистых осложнений, хронической гипергликемии безопасна у этих больных [9]. Такая точка зрения основывалась на данных, представленных на рисунке.

Зависимость распространенности ДН от длительности ИЗСД.

По оси ординат — количество больных (в %); по оси абсцисс — длительность ИЗСД: а — до 5 лет, б — 5—10 лет, в — более 10 лет. Заштрихованная часть столбиков — без ДН, светлая — с ДН. Цифры в столбиках обозначают абсолютное число больных.



валась на гипотезе о ведущей роли половых стероидов [12] и гормона роста [10] в индукции развития сосудистых осложнений на фоне пубертата. Однако в последние годы появились публикации, опровергающие это мнение. Тщательное исследование состояния глазного дна методом флюоресцентной ангиографии показало, что начальные признаки диабетической ретинопатии имеют место у детей до пубертатного возраста при длительности ИЗСД менее 5 лет [8]. Работы J. Silverstein и соавт. [11] показали, что гистологические изменения, характерные для диабетического поражения почек, также присутствуют до начала пубертатного возраста.

С целью уточнения влияния стадии полового развития на формирование ДН у детей и подростков с ИЗСД распространенность ДН анализировали в зависимости от стадии полового созревания. Больные были разделены на 3 группы: 1-я — больные, не имевшие вторичных половых признаков; 2-я — больные, вступившие в пубертатный возраст, но не достигшие половой зрелости; 3-я — больные, достигшие половой зрелости на момент исследования. Характеристика больных в зависимости от стадии полового развития представлена в табл. 2.

Несмотря на отсутствие различий в компенсации углеводного обмена и длительности заболевания в 1-й и 2-й группах, распространенность ДН среди пациентов, вступивших в пубертатный возраст, составила 45,4% при отсутствии случаев ДН у детей без вторичных половых признаков. Минимальный возраст больных с МАУ в группе вступивших в пубертатный возраст составил 11,2 года при длительности ИЗСД 2 года, среди больных с макроальбуминурией и протеинурией — 12,3 года при длительности заболевания 4,8 года.

В группе больных, достигших половой зрелости к моменту исследования, ДН была диагностирована у 59 (54,6%) подростков. Минимальный возраст среди больных с МАУ у этих пациентов составил 13,2 года при длительности заболевания 1,8 года, среди больных с макроальбуминурией и протеинурией — 16,1 года при длительности заболевания 5,4 года.

Таблица 2

Характеристика групп больных в зависимости от стадии полового развития

Показатель	Группа больных		
	до пубертатного возраста	вступившие в пубертатный возраст	зрелый пубертатный и постпубертатный период
Число больных	26	33	106
мужчин	17	12	43
женщин	9	21	63
Возраст больных, годы	9,4 ± 0,4***	13,2 ± 0,19***	18,1 ± 1,3***
Длительность ИЗСД, годы	4,1 ± 0,6***	4,3 ± 0,47***	7,4 ± 0,38***
Hb A _{1c} , %	10,9 ± 0,3	11,7 ± 0,29	11,7 ± 0,21
Число больных ДН	0	15(45,4%)	59(55,6%)

Примечание. Звездочки — достоверность различий ($p < 0,05$): одна — с больными до пубертатного возраста, две — с больными, вступившими в пубертатный возраст, три — с больными зрелого пубертатного и постпубертатного возраста.

Таблица 3

Сравнительная характеристика подростков с ДН и без ДН, заболевших ИЗСД до пубертатного возраста

Показатель	Больные без ДН	Больные с ДН
Число больных	53	32
мужчин	20	15
женщин	33	17
Возраст больных, годы	16,4 ± 0,3	15,5 ± 0,4
Длительность ИЗСД, годы	9,5 ± 0,3	7,9 ± 0,6*
Допубертатная длительность ИЗСД, годы	5,4 ± 0,4	4,1 ± 0,4*
Пубертатная и постпубертатная длительность ИЗСД, годы	4,0 ± 0,2	3,7 ± 0,3
Hb A _{1c} , %	12,6 ± 0,28	11,0 ± 0,31**

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — при $p < 0,05$, две — при $p < 0,001$.

рией — 16,1 года при длительности заболевания 5,4 года. Различия в распространенности ДН у подростков в зависимости от стадии полового развития оказались статистически недостоверными. Таким образом, МАУ встречалась у подростков при минимальной длительности ИЗСД около 2 лет, макроальбуминурия и протеинурия — при длительности заболевания около 5 лет.

С целью уточнения влияния допубертатной длительности ИЗСД на распространенность ДН последнюю анализировали у подростков, заболевших до начала периода полового созревания. Результаты анализа представлены в табл. 3.

По данным нашего исследования, у больных с нефропатией, заболевших ИЗСД в детстве, допубертатная длительность сахарного диабета составила 5,4 ± 0,4 года и была достоверно выше по сравнению с больными без нефропатии (4,1 ± 0,4 года; $p < 0,05$). Общая длительность ИЗСД у больных с нефропатией (9,5 ± 0,29 года) также достоверно превышала последнюю у подростков без ДН (7,9 ± 0,6 года; $p < 0,05$). Пубертатная и постпубертатная длительность сахарного диабета у этих больных достоверно не различалась.

Таким образом, мы получили подтверждение тому, что препубертатная длительность сахарного диабета, несомненно, оказывает влияние на формирование микрососудистых осложнений, а гормональные сдвиги, присутствующие в пубертатном возрасте, способствуют их быстрому прогрессированию.

Опасность хронической гипергликемии у детей допубертатного возраста, несомненно, так же велика, как и у подростков, что подтверждается данными о большей частоте микроангиопатий у пациентов, заболевших ИЗСД в детстве.

Принимая во внимание данные доступной нам литературы о сочетанной генетической предрасположенности к эссенциальной артериальной гипертензии и ДН [4, 6], мы провели анализ распространенности ДН в зависимости от наличия в семьях больных ИЗСД подростков родственников, страдающих гипертонической болезнью. Среди пациентов с МАУ и протеинурией отягощенный анамнез по гипертонии отмечался достоверно чаще (в 65,7% случаев), чем у больных без ДН (в 43%; $p < 0,05$). Эти данные позволяют отнести наследственную предрасположенность к артериальной ги-

Таблица 4

Показатели липидного обмена у подростков без ДН, с МАУ и протеинурией

Показатель	Больные без ДН	Больные с МАУ	Больные с протеинурией
Число больных	41	62	11
ОХ, ммоль/л	5,01 ± 0,17*** (<i>p</i> < 0,01)	5,37 ± 0,16*** (<i>p</i> < 0,05)	6,63 ± 0,45*,**
ТГ, ммоль/л	1,28 ± 0,07	1,31 ± 0,08	1,63 ± 0,22
ХЛНП, ммоль/л	3,07 ± 0,16*** (<i>p</i> < 0,001)	3,31 ± 0,06*** (<i>p</i> < 0,01)	4,3 ± 0,08*,**
ХЛВП, ммоль/л	1,32 ± 0,04*** (<i>p</i> < 0,05)	1,43 ± 0,06	1,51 ± 0,08*
АпоА-1, мг/дл	136,3 ± 6,3	127 ± 4,47	132 ± 12,7
АпоВ, мг/дл	72,2 ± 2,6*** (<i>p</i> < 0,05)	76,9 ± 2,9	90,8 ± 7,7*

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна — с больными без ДН, две — с больными с МАУ, три — с больными с протеинурией.

пертензии к факторам риска развития ДН у больных ИЗСД детей и подростков.

По данным литературы, у больных молодого возраста с наличием специфических микрососудистых осложнений сахарного диабета имеют место липидные нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием холестерина, ТГ, ненасыщенных жирных кислот [3]. Нами изучены показатели липидного состава сыворотки крови у 114 подростков (73 с ДН и 41 без ДН). Результаты обследования представлены в табл. 4. По данным нашего исследования, уровень холестерина в крови у больных с МАУ и протеинурией превышал нормальные значения и достоверно нарастал по мере тяжести ДН. Так, у больных с МАУ он составил $5,37 \pm 0,16$ ммоль/л, у больных с протеинурией — $6,63 \pm 0,45$ ммоль/л (*p* < 0,05). В группе больных с протеинурией также отмечалось повышение уровня ТГ ($1,63 \pm 0,22$ ммоль/л), однако статистически значимых различий с другими группами не зарегистрировано. Нами отмечено высокодостоверное повышение уровня ХЛНП у больных с протеинурией ($4,3 \pm 0,08$ ммоль/л) по сравнению с группами больных без ДН (*p* < 0,001) и с МАУ (*p* < 0,01), а уровень ХЛВП не превышал нормальных значений, однако имел тенденцию к повышению по мере нарастания тяжести ДН.

Принимая во внимание данные доступной нам литературы о том, что функциональное взаимодействие апопротеинов с тканевыми элементами обеспечивает систему транспорта липидов в организме и способствует формированию атеросклеротических

изменений в сосудах [2], мы изучили содержание апоА-1 и апоВ у подростков с ДН и без ДН.

В нашем исследовании отмечено статистически значимое повышение уровня апоВ у больных с протеинурией (*p* < 0,05), у больных без нефропатии и с МАУ этот показатель был в пределах нормы. Содержание апоА-1 в сравниваемых группах не превышало нормальных значений и статистически не различалось.

Таким образом, выявлены значительные нарушения в липидном спектре у подростков с ДН, тяжесть которых нарастала по мере ее прогрессирования.

Выводы

1. Распространенность ДН среди детей и подростков в обследованной группе лиц, заболевших ИЗСД в возрасте до 15 лет, составила 45,7%. В структуре ДН преобладала начинающаяся нефропатия (85,3%), случаев нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности не зарегистрировано.

2. Факторами риска развития ДН являются хроническая гипергликемия, общая и допубертатная длительность ИЗСД, наследственность, отягощенная по артериальной гипертензии, липидные нарушения.

3. Скрининг-диагностику ДН у детей, страдающих ИЗСД, следует начинать не позднее 5 лет, а на фоне полового созревания — уже через 1 год после манифестации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Анциферов М. Б. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 1. — С. 4—10.
- Соколов Е. И. // Сахарный диабет и атеросклероз. — М., 1996. — С. 14—15.
- Туркина Т. И. Липидный обмен при сахарном диабете в детском возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
- Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития и прогрессирования, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
- Friedman E. A. // Diabet. Spectrum. — 1989. — Vol. 2. — P. 86—95.
- Gerrard J. M., Stuart M. J., Rad G. H. R. et al. // J. Lab. clin. Med. — 1980. — Vol. 95. — P. 950—955.
- Kilo C., Vogler N., Williamson J. R. // Diabetes. — 1972. — Vol. 21. — P. 881.
- Malone J. I., Grizzard W. S., Epinoza L. R. et al. // Pediatrics. — 1984. — Vol. 73. — P. 756—761.
- McNally P. G., Raymond N. T., Swift P. G. F. et al. // Diabet. Med. — 1993. — Vol. 10. — P. 906—908.
- Rudolf M. C. J., Sherwin R. S., Markowitz et al. // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101. — P. 333—339.
- Silverstein J. H., Fennell R., Donnelly W. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 106. — P. 196—201.
- Williamson J. R., Rowold E., Chang K. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 20—27.

Поступила 24.04.97