

М. В. Шестакова, И. И. Дедов, Н. И. Неверов, Э. С. Севергина, Т. Г. Дюжева,  
А. Б. Пономарев

## ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, ММА им. И. М. Сеченова

Диабетическая нефропатия (ДН) является классическим примером неиммунного пути прогрессирования поражения почек. Ведущую роль в развитии ДН отводят метаболическим (гипергликемия) и связанным с ними гемодинамическим (гиперфльтрация, гиперперфузия) изменениям [11, 13]. Однако метаболические изменения при сахарном диабете сводятся к нарушению не только углеводного, но и жирового обмена. При сахарном диабете как I типа (инсулинзависимом), так и II типа (инсулиннезависимом) часто наблюдается повышение содержания в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХЛ ЛОННП) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛ ЛВП) [1, 2]. Подобные изменения липидного спектра сыворотки у больных сахарным диабетом могут выявляться даже при удовлетворительной компенсации нарушений углеводного обмена и часто сопровождаются появлением микроальбуминурии — первого доклинического критерия развивающейся ДН [8, 9].

В последние годы появились сообщения о возможном индуцирующем действии гиперлипидемии на процессы прогрессирования нефропатий [3, 10, 12]. По мнению исследователей, гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров клубочков, отложению липидов в мезангиуме, что стимулирует его пролиферацию и гиперпродукцию мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны. Принимая во внимание теорию о «нефротоксичном» действии липидов, мы предположили, что дислипидемия при сахарном диабете может играть немалую роль в процессе формирования и прогрессирования ДН. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение липидного спектра крови у больных сахарным диабетом I типа с наличием или отсутствием клинических признаков поражения почек и сопоставление полученных данных с морфологическими изменениями ткани почек у этих больных.

### Материалы и методы

Обследовано 29 больных сахарным диабетом I типа (17 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 лет до 51 года). Все больные находились на стандартной диете, содержание жиров в которой не превышало 30% от суточной калорийности пищи. У 19 больных не было выявлено клинических признаков поражения почек (протеинурия отсутствовала), у 10 — диагностирована начинающаяся или выраженная стадия ДН. Фильтрационная функция почек (оцененная по клиренсу эндогенного креатинина) была сохранена у всех больных. Помимо общепринятого клинического обследования, у больных определяли содержание в крови общего холестерина (ОХЛ), ТГ на аппарате «Техникон», ХЛ ЛВП по методу М. Burstein и соавт. в модификации В. Н. Титова и соавт. с расчетом ХЛ ЛОННП и соотно-

шения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. У больных, не имеющих протеинурии, дополнительно определяли экскрецию альбумина с мочой методом лазерной иммунофлуориметрии (на аппарате «Транскон 102 Е», «Ogion», Финляндия). Всем больным была выполнена биопсия почки. Морфологическое изучение биоптата включало светооптическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое и иммуноэлектронно-микроскопическое исследования. Выявление и локализацию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в биоптатах почек производили при помощи анти-апоВ-сыворотки (Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург) в рабочем разведении 1:100. Окрашенные срезы просматривали под электронным микроскопом EM-410 («Philips», Нидерланды).

Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 48 лет, не имеющих патологии почек, нарушений липидного обмена и наследственной предрасположенности по сахарному диабету. Экскреция альбумина с мочой в контрольной группе не превышала 30 мг/сут.

### Результаты и их обсуждение

В зависимости от выраженности клинических и доклинических признаков ДН все больные были разделены на 3 группы. 1-я группа — 19 больных, не имевших признаков ДН (альбуминурия не превышала 30 мг/сут), 2-я группа — 6 больных, у которых диагностировалась начинающаяся ДН (т. е. экскреция альбумина с мочой находилась в диапазоне микроальбуминурии — от 30 до 300 мг/сут), 3-я группа — 4 больных, у которых наблюдалась клиническая картина ДН (альбуминурия была выше 300 мг/сут). У всех больных фильтрационная функция почек была сохранена. Содержание креатинина сыворотки крови не превышало 110 ммоль/л.

Все 3 группы больных не различались между собой по возрасту и степени компенсации углеводного обмена (среднесуточной гликемии). Во 2-й и 3-й группах длительность заболевания была больше, чем в 1-й группе (табл. 1). Достоверные различия между группами касались и липидного спектра крови. Так, содержание ОХЛ и соотношение ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП увеличивались от 1-й к 3-й группе больных, при этом исследуемые показатели липидного обмена у больных всех групп достоверно превышали контрольные значения (см. табл. 1). Содержание ТГ во всех группах больных статистически не различалось, но достоверно превышало нормальные значения.

При морфологическом исследовании ткани почек светооптическая картина трактовалась следующим образом: минимальные неспецифические изменения — у 4 больных 1-й группы; начинающийся диабетический гломерулосклероз — у 15 больных 1-й группы и у всех больных 2-й и 3-й групп. При электронно-микроскопическом исследовании почечных биоптатов было обнаружено наличие липидных включений в

Клинико-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом I типа

Группа больных	Возраст, годы	Длительность диабета, годы	Гликемия, ммоль/л	ОХЛ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП
1-я (n=19)	30,4±1,9	6,6±0,9	8,5±1,1	6,3±0,3	1,6±0,13	4,3±0,03
2-я (n=6)	29,3±2,5	14,8±2,9	9,0±1,5	7,3±0,5	1,7±0,17	6,1±0,87
3-я (n=4)	25,5±3,9	12,0±3,9	9,4±2,0	8,0±0,7	1,9±0,26	9,3±0,90
Контрольная (К) (n=30)	30,2±5,8			5,2±0,5	1,1±0,10	3,0±0,26
P <sub>1-2</sub>	нд	<0,05	нд	<0,05	нд	нд
P <sub>1-3</sub>	нд	нд	нд	<0,05	нд	<0,001
P <sub>2-3</sub>	нд	нд	нд	нд	нд	<0,05
P <sub>1-К</sub>	нд			нд	<0,01	<0,001
P <sub>2-К</sub>	нд			<0,01	<0,01	<0,001
P <sub>3-К</sub>	нд			<0,001	<0,01	<0,001

Примечание. нд — недостоверно.

мезангии клубочков во всех группах больных. В 1-й группе эти включения наблюдались у 15 (78,9 %) больных и были небольшими по размеру (крупные липидные включения обнаружены только у 3 больных с выраженной гиперхолестеринемией). Во 2-й и 3-й группах чаще отмечались крупные липидные включения различной локализации (в мезангии, подоцитах, эндотелии). В интерстиции обнаруживались пенные клетки (табл. 2).

Во всех группах больных выявлены отложения ЛНП-депозитов, чаще в базальной мембране клубочков (БМК) и тубулярной базальной мембране (ТБМ), реже — в мезангии. По результатам иммуногистохимического исследования больные были разделены на 4 подгруппы: без ЛНП-депозитов (0), с очаговым (в отдельных участках БМК и ТБМ) отложением ЛНП (I), с сегментарным (в части сосудистых петель клубочков) отложением ЛНП (II) и с распространенным (в большинстве петель клубочков) отложением ЛНП (III). Количественный анализ ЛНП-депозитов выявил увеличение частоты встречаемости апоВ-депозитов в почечной ткани от 1-й группы больных к 3-й группе (см. табл. 2).

Проведенное нами исследование позволило установить, что развитие ДН у больных сахарным диабетом I типа сочетается с нарушением липидного состава крови. Дислипидемия у этих больных характеризуется повышением содержа-

ния ОХЛ, ТГ и соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. Гиперлипидемия у больных 2-й и 3-й групп не была связана с декомпенсацией заболевания, так как все больные были обследованы в период субкомпенсации углеводного обмена (среднесуточная гликемия не превышала 10 ммоль/л).

Взаимосвязь дислипидемии и развития патологии почек при инсулинзависимом сахарном диабете описана многими авторами [4, 8, 9], однако причины этого синдрома остаются неясными.

При массивной потере белка с мочой (более 3,5 г в сутки), сопровождающейся развитием нефротического синдрома, гиперлипидемия связывают, прежде всего, со стимулирующим влиянием гипоальбуминемии на синтез белка и липопротеидов в печени. В дальнейшем белок вновь теряется с мочой, а гиперлипопротеидемия сохраняется. Однако при сахарном диабете как в нашем исследовании, так и в работах других авторов [7—9] достоверное повышение содержания ОХЛ, ТГ и увеличение соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП выявляются уже на стадии микроальбуминурии, т. е. при минимально повышенной экскреции альбумина с мочой. Такая минимальная альбуминурия не способна вызвать гипоальбуминемия и тем самым стимулировать синтез липопротеидов в печени. Предполагают, что возможной причиной гиперлипидемии на стадии начинающейся ДН может быть либо наличие первичных наследственных нарушений липидного обмена, обуславливающих наследственную предрасположенность к развитию ДН, либо селективная потеря с мочой ЛВП на стадии микроальбуминурии [7], что ведет к снижению содержания ЛВП в крови и уменьшению активности липопротеидной липазы, активатором которой является входящий в состав ХЛ ЛВП апопротеин С2.

Гиперлипидемия является четко установленным фактором риска развития атеросклероза. Однако, согласно современным представлениям, процессы, аналогичные механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах, могут также протекать и в почечной ткани [6]. Этому способствует структурное сходство мезан-

Таблица 2

Количество больных сахарным диабетом, имеющих в ткани почек липидные включения и ЛНП-депозиты

Группа	Липидные включения	Пенные клетки	Степень распространенности ЛНП-депозитов			
			0	I	II	III
1-я (n=19)	15 (78,9)	2 (10,5)	9 (47,4)	4 (21,1)	6 (31,5)	0
2-я (n=6)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	3 (50)	1 (16,7)
3-я (n=4)	3 (75)	2 (50)	0	0	2 (50)	2 (50)

Примечание. В скобках — процент.

гиальных клеток клубочков почек с гладкомышечными клетками артерий. Как и перечисленные клетки, мезангиальные клетки клубочков имеют на своей поверхности рецепторы к ЛНП [6, 14] и в условиях гиперлипидемии способны захватывать и накапливать ЛНП, что способствует пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса и вещества БМК. Кроме того, отложившиеся в почечной ткани липопротеиды могут связывать отрицательно заряженные гликозаминогликаны в БМК, тем самым нейтрализуя отрицательный заряд БМК и повышая ее проницаемость для белков [12].

Учитывая теорию о так называемом «нефротоксическом» действии липидов, мы сопоставили морфологические изменения ткани почек у больных диабетом без ДН и незначительно измененным липидным составом крови (1-я группа) и у больных с различными стадиями ДН, имеющих выраженные липидные нарушения (2-я и 3-я группы). Взаимосвязи дислипидемии с частотой обнаружения липидных включений в почечной ткани не выявлено. Однако у больных с выраженной гиперлипидемией как в 1-й, так и во 2-й и 3-й группах обнаруживались крупные липидные включения. Возможно, липидные включения, выявленные у больных 1-й группы, имеют отличную от ЛПН природу (например, фильтрующиеся ЛВП или синтезируемые простагландины). У большинства обследованных больных в ткани почек были обнаружены ЛНП-депозиты различной локализации. По аналогии с атеросклерозом можно предположить, что в образовании ЛНП-депозитов в почечной ткани играет роль гиперлипидемия с увеличенным соотношением ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. При этом нами установлена тесная связь выраженности почечного процесса с наличием гиперлипидемии и распространенностью ЛНП-депозитов в почечной ткани, а также с частотой обнаружения интерстициальных пенистых клеток.

Повышенному связыванию и откладыванию липидов в почечной ткани при сахарном диабете может способствовать процесс гликозилирования как самих липидов, так и белков базальных мембран капилляров клубочков. Так, гликозилированный коллаген сосудов связывает в 3 раза большее количество ЛНП, чем коллаген здоровых людей [5]. Следовательно, гиперлипидемия у больных сахарным диабетом является во много раз более опасным фактором риска как атерогенеза, так и прогрессирования почечной патологии, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом. Мы предполагаем, что своевременная коррекция нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом I типа позволит предотвратить или замедлить развитие не только атеросклеротического повреждения крупных сосудов, но и прогрессирование ДН.

## Выводы

1. Развитие ДН у больных сахарным диабетом I типа сочетается с нарушениями липидного спектра крови, характеризующимися повышением содержания ОХЛ, ТГ и соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП.

2. Имеется тесная взаимосвязь степени тяжести ДН и частоты обнаружения и распространенности ЛНП-депозитов в почечной ткани.

3. Дислипидемия и отложение липидов и ЛНП-депозитов в почечной ткани могут способствовать процессу прогрессирования диабетического гломерулосклероза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии.— М., 1989.
2. Эндокринология и метаболизм / Фелиг Ф., Бакстер Дж., Бродус Ф. и др.: Пер. с англ.— М., 1985.— Т. 2.
3. Anderson S., King A. J., Brenner B. M. // *Amer. J. Med.*— 1990.— Vol. 87.— P. 34—38.
4. Biesenbach G., Zazgornik J. // *Clin. Nephrol.*— 1992.— Vol. 37.— P. 274—279.
5. Cerami A., Vlassara H., Brownlee M. // *Metabolism.*— 1985.— Vol. 34.— P. 37—44.
6. Diamond J. R., Karnovsky M. J. // *Kidney int.*— 1988.— Vol. 33.— P. 917—924.
7. Haaber A. B., Jensen T., Deckert M., Stender S. // *Diabetologia.*— 1991.— Vol. 34, Suppl. 2.— P. A22.
8. Jensen T., Stender S., Deckert T. // *Ibid.*— 1988.— Vol. 31.— P. 142—145.
9. Jones S. L., Close C. E. et al. // *Brit. med. J.*— 1989.— Vol. 289.— P. 487—490.
10. Keane W. F., Kasiske B. L., O'Donnell M. D. // *Amer. J. Nephrol.*— 1988.— Vol. 8.— P. 261—271.
11. Mogensen C. E., Christiansen C. K. // *New Engl. J. Med.*— 1984.— Vol. 311.— P. 89—93.
12. Moorhead J. F., Chan M. K., El-Nahas M., Varghese Z. // *Lancet*— 1982.— Vol. 2.— P. 1309—1311.
13. Viberti G. C., Keen H., Dodds R. et al. // *Diabetologia.*— 1987.— Vol. 30.— P. 481—482.
14. Wasserman J., Santiago A., Holthofer H. et al. // *Kidney int.*— 1989.— Vol. 35.— P. 439.

Поступила 28.01.93

M. V. Shestakova, I. I. Dedov, N. I. Neverov, E. S. Severghina, T. G. Dyuzheva, A. B. Ponomaryov — HYPERLIPIDEMIA: A FACTOR CONTRIBUTING TO DIABETIC NEPHROPATHY DEVELOPMENT AND PROGRESS

Twenty-nine patients with insulin-dependent diabetes mellitus with similarly manifest renal involvement were examined to elucidate the role of dyslipidemia in diabetic nephropathy progress. Clinicolaboratory parameters (urinary albumin excretion, blood serum levels of total cholesterol, triglycerides, low, very low, and high density lipoprotein cholesterol) and morphologic changes in renal tissue biopsy specimens were analyzed. An increment of the number of large lipid incorporations was observed in various cells of renal glomeruli and interstitium, as well as a high prevalence of low density lipoprotein deposition in glomerular basal membranes and canaliculi as the renal process augmented in severity. Since lipids accumulating in glomerular structures may stimulate mesangial cell proliferation and mesangial matrix hyperproduction, the authors believe that dyslipidemia in diabetes mellitus may be conducive to a more rapid progress of renal disease.