© В.А.Жук, 1998
УДК 616.61-036.15-07-02:616.379-008.64

В.А.Жук

РОЛЬ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

V.A.Zhuk

THE ROLE OF HYPERFILTRATION AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN THE DIAGNOSTICS OF EARLY DIABETIC NEPHROPATHY

Республиканский нефрологический центр, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

На примере 45 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), не имеющих клинических признаков диабетической нефропатии (ДН), показали, что клубочковая гиперфильтрация сопровождается снижением функционального почечного резерва (ФПР). ФПР определяли по разнице между исходной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и ее величиной после нагрузки белком (1,5 г/кг). ФПР и СКФ оценивали при различной компенсации заболевания и показали, что состояние метаболического контроля ИЗСД значительно влияет на СКФ, а декомпенсация заболевания может приводить к снижению ФПР.

Результаты исследования указывают на целесообразность оценки почечного резерва фильтрации на ранних стадиях ДН до появления микроальбуминурии (МАУ), учитывая состояние компенсации ИЗСД. Полученные данные подчеркивают роль ФПР в качестве самостоятельного критерия ранней ДН, который позволяет глубже оценить значение гиперфильтрации при появлении начальных патофизиологических изменений поражения почек при ИЗСД.

Ключевые слова: инсулинзависимый сахарный диабет (I тип), диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, функциональный почечный резерв, микроальбуминурия.

ABSTRACT

An experience with observation of 45 IDDM patients not associated with any clinical signs of diabetic nephropathy (DN) has shown that glomerular hyperfiltration is associated with a loss of renal functional reserve (RFR). The glomerular filtration reserve was detected by an oral protein load (1,5 g/kg) and estimated as the difference between the initial and stimulated levels of GFR. GFR and RFR were assessed under condition of different metabolic control at the time of testing. It was concluded that metabolic control significantly influenced the GFR response in subjects with diabetes, as poor control may lead to decreased RFR. The results of the investigation show the expedience to estimate RFR in case of the absence of microalbuminuria (taking into account the metabolic control).

The data obtained show RFR to be an independent criterion of subclinical DN. Measurement of renal reserve helps to clarify the importance of hyperfiltration in early pathophysiological mechanisms of renal injury in IDDM.

Key words: insulin dependent diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, renal functional reserve, microalbuminuria.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ДН является основной причиной, определяющей прогноз ИЗСД. Опасность этого грозного осложнения заключается в том, что оно начинает развиваться скрыто, а появление первых клинических признаков ДН соответствует глубоким необратимым изменениям почечной ткани [2, 12]. Микроальбуминурия (экскреция белка с мочой 20—200 мкг/мин или 30—300 мг/сут) является общепринятым критерием ранней (доклинической) ДН [12]. Но при ИЗСД наличие стойкой МАУ соответствует третьей (из пяти) стадии развития патологического процесса в почках, которую, на наш взгляд, едва ли можно назвать ранней. Вероятно, это продиктовано тем, что долгое время протеинурия являлась основным и начальным клиническим признаком ДН. С другой стороны, правильное и своевременно начатое лечение поражения почек на стадии МАУ позволяет не только предупредить дальнейшее прогрессирование этого осложнения, но и до-

биться его обратного развития [3]. И все же гемодинамические изменения в почках начинаются не с появления МАУ, а характеризуются более ранними проявлениями, которые представляют на сегодняшний день большой интерес.

Гиперфильтрация у больных с ИЗСД была впервые описана Fiaschi в 1952 г. [цит. по 10] и, по мнению одних авторов, является предвестником развития ДН [2, 3, 10], в то же время не является таковым по мнению других [11]. В 1983 г. Bosch вводит понятие «функционального почечного резерва». Его смысл заключается в способности почек отвечать изменением СКФ в ответ на острую нагрузку белком, аминокислотами или малыми дозами допамина [4]. Повышение СКФ после стимуляции свидетельствует о включении в работу ранее не функционировавших нефронов, т. е. о сохранном ФПР [1, 7]. Тогда как отсутствие изменения величины СКФ или ее снижение говорит о том, что все нефроны работают на пределе своих возможностей, и дополнительная нагрузка не может вызвать повышения СКФ. Несмотря на то, что ФПР зависит от компенсации заболевания, количества употребляемого с пищей белка, наличия сопутствующей почечной патологии и других осложнений сахарного диабета, его оценка позволяет глубже определить величину СКФ.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ФПР в оценке гиперфильтрации, их взаимосвязи и последовательности гемодинамических изменений в развитии ранней ДН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 45 больных с ИЗСД (I типа) в возрасте от 11 до 32 лет (в среднем, 22±8 лет) с длительностью заболевания от 2 до 8 лет (в среднем, 6±3,5 года). Соотношение мужчин и женщин составило 1:3.

Наличие доклиническх признаков ДН оценивали по:

1) базальной СКФ, определяемой по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева);

2) среднему артериальному давлению (АД), которое измеряли в положении больного сидя тонометром MITSUMI (Япония);

3) суточной экскреции альбумина с мочой, определяемой индикаторными тест-полосками. Микраль-тест фирмы «Берингер Маннгейм» (Германия) и иммунологическим методом;

4) функциональному почечному резерву (острая проба с нагрузкой белком из расчета 1,5 г белка на 1 кг массы тела). В качестве белка использовали отварную несоленую говядину (5 г/кг). Определяли СКФ до и после белковой нагрузки. По разнице между СКФ определяли величину ФПР, который считался сохраненным при ее значении ⩾5% и истощенным, если она составляла <5%.

Все пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю (она же являлась контрольной), составили 13 больных, не имеющих доклинических признаков ДН; 2-ю — 6 человек с истощенным ФПР и отсутствием МАУ, 3-ю группу — 13 больных с МАУ. Все пациенты 1—3-й группы имели удовлетворительную компенсацию заболевания, которую оценивали по концентрации гликозилированного гемоглобина HbA_1, который определяли калориметрическим методом. 4-ю группу составили 13 больных с декомпенсацией заболевания. Базальную СКФ, ФПР, динамику АД этой группе оценивали в состоянии декомпенсации и через 4 нед после достижения удовлетворительной компенсации заболевания.

Больные с протеинурией, артериальной гипертензией (АД>140/90 мм рт. ст.), наличием выраженных других осложнений сахарного диабета и сопутствующей почечной патологией из исследования исключались.

Все больные получали свободную белковую диету (до 1 г/кг).

Полученные данные были обработаны статистически. Определение достоверности сравниваемых средних величин производили по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень гликозилированного гемоглобина HbA_1 у больных 1-, 2-й и 3-й группы был меньше или равен 8,5% (табл. 1). Все пациенты 1-й группы не имели доклинических признаков ДН.

Больные с декомпенсацией сахарного диабета (табл. 2) выделены в отдельную группу с целью проследить динамику ФПР и СКФ в условиях высокого HbA_1 (8,8—11,1%) и после достижения удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Среднее АД во всех группах наблюдения существенно не отличалось. Такое условие отбора больных для исследования выполнялось в целях исключения влияния артериальной гипертензии на величину СКФ и ФПР. Только в 3-й группе выявлено неоднократное нестойкое повышение АД до 140/90 мм рт. ст.

Базальная СКФ 2-й группы существенно превышала базальную СКФ 1-й (151,7±15,4 и

95,2±10,8 мл/мин, p<0,001), но ее значения были сходными с величиной этого показателя в 4-й группе при декомпенсации заболевания (151,7±15,4 и 141,3±15,3 мл/мин). В обеих этих группах (2-й и 4-й) гиперфильтрация сочеталась с истощенным ФПР. Уровень экскреции белка с мочой в 4-й группе при декомпенсации сахарного диабета значительно ниже ее значений в 3-й (41,8±18,6 и 145,4±34,8 мг/сут, p<0,05), но превышает его во 2-й группе (41,8±18,6 и 18,2±5,9 мг/сут, p<0,01).

Обращает на себя внимание сочетание МАУ и истощенного ФПР в 3-й группе, тогда как базальная СКФ в этой группе ниже, чем во 2-й (121,2±21,9 и 151,7±15,4 мл/мин, p<0,001). ФПР в обеих этих группах истощен.

Важно отметить положительную динамику по всем сравниваемым параметрам в 4-й группе через 4 нед после достижения удовлетворительной компенсации заболевания: существенно снизилась СКФ, возрос или восстановился ФПР, а МАУ снизилась в 2 раза. На примере этой группы хорошо прослеживается влияние декомпенсации заболевания на почечную гемодинамику, подчеркивая значение ее правильной оценки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперфильтрация при сахарном диабете обусловлена выраженным расширением приносящей артериолы клубочков и незначительным спазмом выносящей [1 – 3]. Она развивается в дебюте ИЗСД [12]. Поскольку величина СКФ зависит от компенсации заболевания, употребления белка и др., этот показатель не стабилен. Интенсивная инсулинотерапия снижает гиперфильтрацию через несколько дней у пациентов с впервые выявленным ИЗСД и может нормализовать ее значения в течение нескольких месяцев у больных с ранее установленным заболеванием [6].

Для определения роли гиперфильтрации в связанных с ее возникновением начальных гемодинамических изменений в почках при ДН нельзя ограничиться исследованием лишь базальной СКФ вследствие, как было указано выше, ее нестабильности. Поэтому возникла необходимость в дополнительном методе ее оценки. Замеченная Bosch способность почек отвечать повышением клубочковой фильтрации в ответ на стимуляцию, определяемая понятием ФПР, позволила более точно представить роль гиперфильтрации на ранних стадиях поражения почек при ИЗСД.

По мнению F.B.Gabbai, исследование СКФ без ФПР уменьшает ее диагностическую точность, а истощение ФПР (снижение СКФ в ответ на стимуляцию) является маркером гиперфильтрации [8]. Хотя S.L.Jones и G.C.Viberti не согласны с такой точкой зрения, полагая, что в клинической практике определение базальной СКФ достаточно, так как методика исследования ФПР и оценка его величины требуют большой точности [9, 10]. Поэтому мы проследили динамику СКФ и ФПР на ранних, но различных стадиях ДН и в разных условиях компенсации ИЗСД. В зависимости от исходного ФПР и состояния компенсации заболевания выделены четыре группы больных. Наличие истощенного ФПР при декомпенсации и его восстановление через 4 нед после установления компенсации заболевания свидетельствует о влиянии состояния углеводного обмена на почечный резерв. Еще в 1987 г. Bosch указал на истощение ФПР при высоких значениях гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} и на восстановление резервов фильтрации при достижении компенсации ИЗСД [6]. Поэтому в оценке величины гиперфильтрации необходимо учитывать состояние компенсации заболевания.

На примере 1-, 2-, 3-й группы наблюдения мы проанализировали СКФ и ФПР при удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Сочетание гиперфильтрации и истощенного ФПР свидетельствует об их тесной взаимосвязи. Ответ почек на стимуляцию белком помог выяснить, является ли высокий уровень СКФ

Таблица 1

Функциональное состояние почек у больных с различным ФПР при удовлетворительной компенсации ИЗСД ($HbA_1 \leqslant 8,5$)

Праметры	1-я группа, n=13	2-я группа, n=6	3-я группа, n=13
СКФ, мл/мин	95,2±10,8	151,7±15,4	121,2±21,9
ФПР, %	30,0±8,1	–4,3±3,8	–15,5±3,9
МАУ, мг/сут	6,7±2,7	18,2±5,9	145,4±34,8
АД, мм рт. ст.	88,7±3,6	91,7±6,3	97,4±4,5
HbA_1, %	8,0±0,24	7,9±0,15	8,1±0,27

Таблица 2

Изменение гемодинамических показателей почек больных с ИЗСД при декомпенсации заболевания и после достижения его компенсации ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	4-я группа, n=13		p
	Декомпенсация	Компенсация	
СКФ, мл/мин	141,3±15,3	105,8±7,5	<0,0001
ФПР, %	–7,6±2,4	4,7±1,8	<0,00001
МАУ, мг/сут	41,8±18,6	19,0±10,8	<0,01
АД, мм рт. ст.	94,6±4,5	91,3±3,2	<0,05
HbA_1, %	9,5±4,2	8,0±0,17	<0,0001

при ИЗСД максимальным или же резервы еще большего ее повышения сохранены.

Полученные нами данные согласуются с предыдущими исследованиями [1, 2], в результате которых отмечена обратно пропорциональная зависимость между исходной СКФ и ее изменением в ответ на нагрузку, т. е. чем выше был исходный уровень клубочковой фильтрации, тем значительнее снижение в ответ на стимуляцию, а следовательно, тем меньше величина ФПР. Кроме того, морфологическими исследованиями выявлены начальные изменения почечной ткани у лиц с истощенным ФПР при отсутствии МАУ [1]. А все пациенты с МАУ имели истощенный ФПР (3-я группа).

Анализ полученных данных позволил представить последовательность изученных нами ранних критериев ДН в следующем порядке: повышение СКФ—истощение ФПР—появление МАУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют в пользу необходимости исследования ФПР для правильной оценки гиперфильтрации в последовательности гемодинамических изменений при развитии ДН.

Не вызывает сомнения, что резервы фильтрации характеризуют состояние внутриклубочкового гидростатического давления, позволяя оценить его максимальный уровень и, тем самым, предположить темпы прогрессирования диабетической нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом // Тер. арх.—1990.—№ 2.—С. 107—109.

2. Шестакова М.В., Дедов И.И., Мухин Н.А. и др. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии // Пробл. эндокринол.—1993.—Т. 39, № 3.—С. 22—26.

3. Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В., Ивлева А.Я. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии // Клин. фармакол. и тер.—1993.—№ 3.—С. 22—26.

4. Amiel C., Blanchet F., Friedlander G., Nitenberg A. La reserve fonctionnelle renale // Nephrologie.—1991.—Vol. 12, № 2.—P. 55—61.

5. Bilous R.W. Early diagnosis of diabetic nephropathy // Diabetes metabolism reviews.—1996.—Vol. 12, № 3.—P. 243—253.

6. Brouhard B.H., Lagrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy // Amer. J. Med.—1990.—Vol. 89, № 10.—P. 427—431.

7. Fliser D., Zeier M., Nowack R., Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects // J. Amer. Soc. Nephrol.—1993.—Vol. 3, № 7.—P. 1371—1377.

8. Gabbai F.B. Renal reserve in patients with high blood pressure // Sem. in Nephrol.—1995.—Vol. 15, № 5.—P. 482—487.

9. Jones S.L., Wiseman M.J., Viberti G.C. Glomerular hyperfiltration as a risk factor of diabetic nephropathy: five years report of a prospective study // Diabetologia.—1991.—Vol. 34.—P. 59—60.

10. Jones S.L., Viberti G.C. Renal functional reserve in subjects with diabetes mellitus // Sem. Nephrol.—1995.—Vol. 15, № 5.—P. 475—481.

11. Lervang H.H., Jensen S., Brochner-Mortensen J. et al. Early diabetic hyperfiltration and the development of late nephropathy in type I insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia.—1988.—Vol. 31.—P. 723—729.

12. Pedersen M.M. Early renal hyperfunction and hypertrophy in IDDM patients including comments on early intervention // The kidney and hypertension diabetes mellitus / C.E.Mogensen.—Boston-Dordrecht-London, 1994.—P. 297—308.

Поступила в редакцию 19.06.98 г.