Новый подход к оценке концентрационной способности почек при сахарном диабете у детей

Ю.В. Наточин, Ж.В. Шуцкая, А.А. Кузнецова, А.В. Кутина, Е.И. Шахматова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Диабетическая нефропатия занимает ведущее место среди причин ранней инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 1 типа (СД1); дети и подростки представляют группу повышенного риска прогрессирования нефроангиопатии. Современная тактика ведения больных с диабетической нефропатией предполагает максимально раннее выявление, профилактику и лечение осложнений СД [1, 2]. Фактическая распространенность диабетической нефропатии при СД 1 в 2 раза превышает регистрируемую, а при СД 2 – в 8 раз [3]. Изучение характера дисфункции почки и механизмов ее развития имеет безусловное значение для клинической практики [2, 4].

Основное внимание при диабетической нефропатии уделяют появлению микроальбуминурии, а потому проявляют особый интерес к исследованию состояния гломерулярного аппарата [2, 5, 6]. В то же время клиническая оценка нарушений других функций почки, которые обычно анализируются нефрологами при нефропатиях (снижение способности почки к осмотическому концентрированию и разведению мочи) [7], уходят на второй план в практике клинициста-эндокринолога. Имеется несколько причин, но одна из них состоит в том, что при диабетической нефропатии нельзя использовать пробу Зимницкого или Фольгарда. Наличие глюкозы в моче исключает возможность характеризовать функцию почки по концентрированию мочи из-за погрешности при определении ее относительной плотности по сравнению с пробами, где имеются лишь электролиты и мочевина [8, 9]. Однако безусловно актуален вопрос о реакции почки на антидиуретический гормон при СД [10, 11, 12]; заслуживает глубокого изучения функциональная оценка состояния мозгового вещества почек при диабетической нефропатии, а не только гломерулярного аппарата, локализованного в коре почки.

Настоящая работа была предпринята для разработки метода оценки функции почки по осмотическому концентрированию мочи, которое особенно страдает при ряде форм патологии почки и находит отражение в таких симптомах как гипостенурия и изостенурия.

Материалы и методы

Обследовано 29 детей с СД (18 мальчиков и 11 девочек) и 10 практически здоровых подростков (4 мальчика и 6 девочек). Пациенты с СД наблюдались в городском диабетологическом центре для детей и подростков ГП № 44. Возраст пациентов составил 11–19 лет, длительность основного заболевания – от 5 месяцев до 17 лет. Уровень гликированного гемоглобина варьировал от 5,5 до 14%. Пациенты с СД были разделены на 3 группы: (1) диабетическая нефропатия – 9 детей; (2) больные со стажем диабета более 5 лет без диабетического поражения почек – 11 детей; (3) подростки с небольшой длительностью СД без осложнений – 9 человек.

Больные 1-й группы имели начинающуюся нефропатию, находились под наблюдением нефролога и получали курсы терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или сулодексида. Критерием начинающейся диабетической нефропатии служила микроальбуминурия (30–300 мг/сут, классификация Mogensen C.E. [13]). Обязательным условием верификации этого диагноза являлся повторный положительный тест на микроальбуминурию, проведенный в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе. Исследование микроальбуминурии проводили с использованием тест-полосок «Micral-test-2». Уровень гликированного гемоглобина определяли на анализаторе DCA 2000тм.

Ночные пробы мочи собирали при произвольном мочеиспускании и точно регистрировали время, в течение которого накапливалась проба мочи. Натощак утром в период от 8:30 до 9:30 брали пробу крови из локтевой вены. В каждой порции сыворотки крови и мочи осмоляльность определяли криоскопическим методом на микроосмометре Advanced Instruments 3300 (США), концентрацию креатинина – кинетическим методом по реакции Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе EOS Bravo W (Италия). Исследование концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови проводили на анализаторе электролитов AVL 9140 (США), в моче – на пламенном фотометре Corning–410 (Великобритания).

Для количественной оценки осморегулирующей функции почек рассчитывали реабсорбцию осмотически свободной воды (T^c_{H20}): $T^c_{H20} = C_{Osm} - V$, где V – скорость мочеотделения в мл/мин, C_{Osm} – осмоляльное очищение, которое равно отношению осмоляльности мочи (U_{Osm}) к осмоляльности сыворотки крови (P_{Osm}), умноженному на диурез (V): $C_{Osm} = U_{Osm} \times V / P_{Osm}$. Диурез, осмоляльное очищение, реабсорбцию осмотически свободной воды и скорость клубочковой фильтрации рассчитывали в мл/мин на 1,73 м^2 площади поверхности тела. Данные представлены как M±SD.

Различия всех показателей у обследованных оценивали статистически по тесту ANOVA и t-критерию Стьюдента, различие $p<0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Все обследованные дали информированное согласие на проведение исследований.

Результаты и их обсуждение

Исследование биохимических параметров сыворотки крови у пациентов с СД выявило несколько более высокие значения осмоляльности (289±9 мосмоль/кг H_2O, n=29) по сравнению с группой контроля (282±4 мосмоль/кг H_2O, n=10, $p<0,05$), что можно объяснить увеличением концентрации глюкозы у некоторых детей. Практически нормальной была картина электролитного состава сыворотки крови (ммоль/л): у пациентов Na^+ – 138±3, K^+ – 4,58±0,43; в контроле Na^+ – 140±1, K^+ – 4,64±0,47.

В группе контроля ночной диурез составил 0,46±0,25 мл/мин, при диабетической нефропатии – 1,01±0,48 (n=9), в дебюте заболевания при аналогичных условиях он составлял 0,86±0,47 (n=9). Поскольку задачей нашей работы была оценка способности почек к осмотическому концентрированию мочи, то последующий анализ был направлен на выяснение этой стороны деятельности почки. По очевидным причинам у детей для оценки осмотического концентриро-

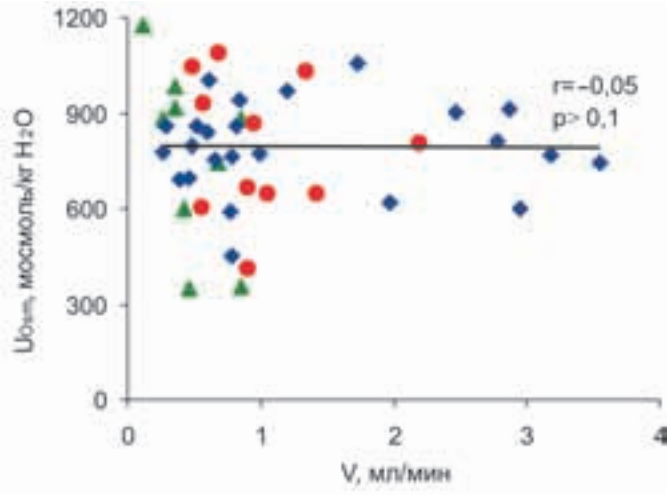


Рис. 1. Осмоляльность ночных проб мочи у детей с СД.
Пробы мочи пациентов с СД обозначены синим цветом, с диабетической нефропатией – красным цветом, здоровых детей – зеленым цветом;
r – коэффициент корреляции Пирсона

вания мочи нельзя было использовать достаточно жестких функциональных проб – пробы с водной депривацией (метод Фольгарда с длительным лишением воды) и оценки осмотического разведения (проба с водной нагрузкой в объеме 2% к массе тела). Поэтому было изучено выделение мочи ночью, когда ребенок находится в стандартном горизонтальном положении, в условиях относительного покоя и обычно не пьет жидкости. В клинике принято измерение относительной плотности мочи с применением урометра. По приведенным выше соображениям этот метод нельзя использовать из-за выделения глюкозы и белка с мочой, поэтому была измерена осмоляльность мочи как принятый и адекватный метод оценки этой стороны работы почки. В этом случае определяется количество растворенных молекул всех веществ в единице объема.

Измерение осмоляльности ночных проб мочи не выявило существенных отличий у пациентов с СД от контрольной группы (рис. 1). Так, при диабетической нефропатии осмоляльность мочи составила 777±213 мосмоль/кг H_2O, у здоровых – 766±266 мосмоль/кг H_2O. На основании этих данных можно было бы заключить, что у пациентов изменена экскреция белка (имеется микроальбуминурия), но не затронуто мозговое вещество почки. Для оценки его функции нами была рассчитана реабсорбция осмотически свободной воды.

Проведенный анализ показал, что по сравнению с группой контроля при СД повышение диуреза сопровождается возрастанием реабсорбции осмотически свободной воды (рис. 2). Сопоставление этих параметров выявило, казалось бы, парадоксальную ситуацию – диурез при СД в отдельных пробах почти в 10 раз превышал значения у здоровых детей, но при СД была не снижена, а повышена реабсорбция осмотически свободной воды. Физиологически для усиления реабсорбции воды в конечных отделах канальцевой системы проницаемость для воды должна быть увеличена вазопрессином, а клетки эпителия канальцев должны обладать способностью реагировать на этот гормон. Помимо этого в мозговом веществе почки необходимо накопление осмотически активных веществ, чтобы создать условия для увеличения реабсорбции осмотически свободной воды. Именно такая картина наблюдается при СД, что подтверждается выявленной пропорциональностью между увеличением диуреза и реабсорбцией осмотически свободной воды (см. рис. 2).

Полученные результаты имеют принципиальное значение. Ранее было показано, что у пациентов с СД наблюдается адекватная секреция антидиуретического гормона на осмотические стимулы [14, 15], но высказано предположение, что при СД 1 снижена реакция почек на вазопрессин [10, 12]. В цитируемых работах пациентам с СД на фоне эугликемии осуществляли инфузию вазопрессина или проводили пробу с 8 ч лишением воды для стимуляции секреции вазопрессина, при этом возрастала осмоляльность плазмы крови, но, по мнению авторов, была снижена реакция почек на гормон. В качестве критерия оценки они избрали осмоляльность мочи. У обследованных пациентов отсутствовало адекватное увеличение осмоляльности мочи, что трактовалось как снижение ответа на вазопрессин [10, 12]. Наши исследования показали, что у обследованных детей с СД реабсорбция осмотически свободной воды была выше, а не ниже чем в контроле. Более того, при сопоставлении с результатами изучения аналогичного параметра у здоровых людей на фоне осмотического диуреза выявлены те же максимальные показатели реабсорбции осмотически свободной воды в почках (они достигают 5 мл/мин [16]), как и у пациентов с СД (см. рис. 2). Высокая реабсорбция осмотически свободной воды наблюдается при нормальных значениях скорости клубочковой фильтрации, высокой концентрации вазопрессина в крови и осмотическом диурезе. Без осмотического диуреза у здорового человека будет высокая осмоляльность мочи, но ниже, чем упомянуто, значение реабсорбции осмотически свободной воды.

Наши данные позволяют дать ответ на вопрос о состоянии осморегулирующей функции почки не только при СД у детей, но и при его осложнении – развивающейся диабетической нефропатии. На рис. 2 видно, что у пациентов с начинающейся нефропатией реабсорбция осмотически свободной воды ниже, чем в дебюте заболевания и иных формах СД. Этот факт указывает на постепенное вовлечение мозгового вещества почки (или сосудов этой зоны) в патологический процесс, но одновременно свидетельствует о сохраняющейся эффективности работы системы осмотического концентрирования мочи.

Предлагаемый нами подход к оценке функционального состояния почки при СД и диабетической нефропатии, несомненно, требует дальнейших исследований при разных формах СД. Нельзя исключить, что его применение позволит оценить

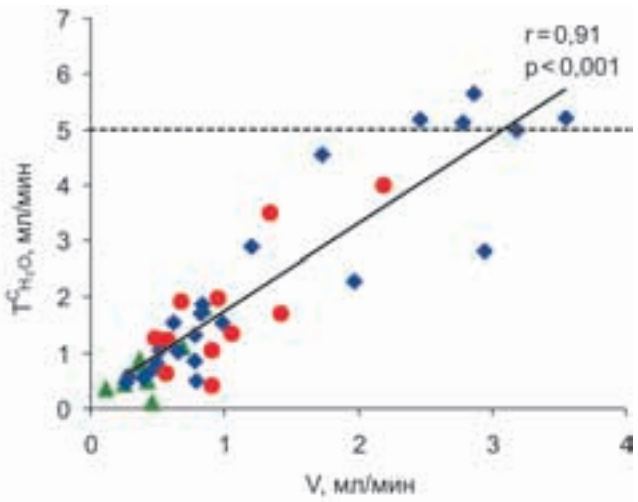


Рис. 2. Зависимость реабсорбции осмотически свободной воды от диуреза у детей с СД.
Пробы мочи пациентов с СД обозначены синим цветом, с диабетической нефропатией – красным цветом, здоровых детей – зеленым цветом;
линия пунктира – максимальное значение реабсорбции осмотически свободной воды у здорового человека при осмотическом диурезе [16];
r – коэффициент корреляции Пирсона

вовлечение структур мозгового вещества почки в патологический процесс по мере развития заболевания.

Детального обсуждения заслуживает вопрос о значении нарушений концентрационного механизма в генезе диабетической нефропатии. Помимо гломерулярных нарушений, при диагностике поражения почки не рассматриваются иные стороны состояния органа, в частности связанные с водно-солевым обменом. В признаках диабетической нефропатии не учитывается та сторона работы почек, которая касается осмотического концентрирования и состояния мозгового слоя почки. При прогрессировании диабетической нефропатии снижается скорость клубочковой фильтрации, уменьшается число функционирующих нефронов, нарастает гломерулосклероз – все это имеет значение и для реализации способности почек к осмотическому концентрированию. Нельзя исключить, что изменение осмотического концентрирования и вызванное им уменьшение реабсорбции осмотически свободной воды может быть одним из ранних симптомов начинающегося серьезного неблагополучия в работе почек. Использование предлагаемого подхода позволит дать ответ на вопрос: существенны ли данные об осмотическом разведении и концентрировании мочи для диагностики разных стадий диабетической нефропатии, особенностей ее клинической картины и лечения.

Выводы

1. У пациентов с СД выявлено увеличение осмоляльности сыворотки крови по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), но практически нормальной была картина электролитного состава сыворотки.

2. Не выявлено существенных отличий осмоляльности ночных проб мочи при СД от группы контроля.

3. Установлен высокий уровень реабсорбции осмотически свободной воды в почке при СД, что свидетельствует о способности клеток канальцев реагировать на вазопрессин и создавать осмотический градиент в мозговом слое почки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-04-00610), программы «Ведущие научные школы» (проект НШ-4414.2008.4.) и программы ОБН РАН.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240 с.
3. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? Русский медицинский журнал 2001; 9 (24): 1095.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 456 с.
5. Bankir L., Bardoux P., Ahloulay M. Vasopressin and diabetes mellitus. Nephron 2001; 87 (1): 8–18.
6. Bardoux P., Bichet D.G., Martin H. et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin–angiotensin system. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (3): 497–506.
7. Кутырина И.М. Оценка функционального состояния почек. В кн.: Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 88–101.
8. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. – М.: Гэотар Медицина, 2002. – 384 с.
9. Наточин Ю.В. Почка. Справочник врача. – СПб.: Изд-во СП6ГУ, 1997. – 208 с.
10. Agha A., Smith D., Finucane F. et al. Attenuation of vasopressin-induced antidiuresis in poorly controlled type 2 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287 (6): E1100–E1106.
11. Bardoux P., Martin H., Ahloulay M. et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: Study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. Proc Natl Acad Sci 1999; 96 (18): 10397–10402.
12. McKenna K., Morris A.D., Ryan M. et al. Renal resistance to vasopressin in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279 (1): E155–E160.
13. The diabetic kidney. Eds. P. Cortes, C.E. Mogensen. – Totowa: Humana Press, 2006. – 564 p.
14. Iwasaki Y., Kondo K., Murase T. et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in diabetes mellitus with sustained hyperglycemia. J Neuroendocrinol 1996; 8 (10): 755–760.
15. Thompson C.J., Davis S.N., Baylis P.H. Effect of blood glucose concentration on osmoregulation in diabetes mellitus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 1989; 256 (3): R597–R604.
16. Smith H.W. Principles of renal physiology. – N.Y.: Oxford University Press, 1956. – 237 p.