

Ранние Прогнозирования Диабетической Нефропатии

Нарзиев Ш. С.¹

Резюме: Изучены данные факторы риска терминальной почечной недостаточности у больных страдающие с сахарным диабетом. У больных до развития терминальной почечной недостаточности изучено содержания мочевины и креатинина. При исследования амбулаторной карты больных до развития терминальной почечной недостаточности было выявлено, что у больных начиная от 11 лет после перенесенной гипертонии наблюдали повышения содержания мочевины от 9,2 до 12,1 ммоль/л и креатинина от 0,189-0,237 ммоль/л в крови больных.

Keywords: Сахарный диабет, терминальная печечная недостаточность, мочевина, креатинин, индикан, цистатин.

Актуальность. Сахарный диабет - одно из самых распространенных эндокринных заболеваний и является острой медико-социальной проблемой. Сахарный диабет распространен во всех странах мира. Распространенность этого заболевания растет с каждым годом, также растет и число больных, имеющих тяжелые сосудистые осложнения и ХПН вызывающие раннюю инвалидизацию и смертности больных. Наибольшую угрозу для жизни больных с сахарным диабетом представляет диабетическое поражение почек - диабетическая нефропатия, которая развивается уже через 10-15 лет от начала сахарного диабета и чрезвычайно быстро приводит к развитию хронической почечной недостаточности (1.2.7.11.19.23)

Литературные данные (4.5.10.11.18) указывает что, распространенность сахарного диабета в развитых странах составляет 4-5%, а в развивающихся достигает 10-15%. Ежегодно число вновь заболевших увеличивается на 5-7%, каждые 10-15 лет число больных диабетом удваивается (10.11). Специалисты ВОЗ прогнозировали что, к 2030 г. каждый 15-20-й житель планеты будет болеть сахарным диабетом. Наибольшую угрозу для жизни больных представляет диабетическое поражение почек – который быстро приводит к развитию хронической почечной недостаточности (Диабетическая нефропатия., 1996; Балаболкин М.И., 2000; Сивоус Г.И. с соавт.,

Опасность диабетической нефропатии состоит в том, что развиваясь достаточно медленно и постепенно, она долгое время остается незамеченной. И только уже на выраженной (нередко терминальной) стадии поражения почек у больного появляются жалобы, связанные с интоксикацией организма азотистыми шлаками, однако на этой стадии радикально помочь больному не всегда представляется возможным. Среди всех пациентов, находящихся на гемодиализе, 30% больных составляет сахарный диабет (3.6.13). Отсюда возникает важнейшая задача - своевременная, как можно более ранняя диагностика диабетической нефропатии и проведение адекватной патогенетической терапии этого осложнения.

Исходом сахарного диабета, в основном, зависит от развития ряда осложнений, к числу которых относят и диабетическую нефропатию. Патогенез поражения почек при сахарном диабете большинство авторов связывают с инсулиновой недостаточностью и нейрогуморальными сдвигами на её фоне, которые приводят к гемодинамической дисфункции (гиперперфузии и гиперфльтрации клубочков) и метаболической нагрузке на паренхиму почки (Locatelli F. et al., 2003).

В последние годы стало известно, что уже после манифестации диабета в почках обнаруживаются структурно-функциональные изменения, не улавливаемые рутинными

¹ к.м.н. Бухарский Государственный медицинский институт



методами диагностики. Вместе с тем, именно на начальных стадиях развития нефропатии можно рассчитывать на эффективность патогенетических методов лечения (ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента, малобелковая диета и др.), тогда как появление протеинурии и повышенного артериального давления - первых клинических признаков диабетической нефропатии - свидетельствует о выраженных и необратимых изменениях в почках (10.11.24).

Низкие показатели диагностики диабетической нефропатии в доклинической стадии связаны с недостаточными знаниями патогенеза развития ангиопатий при сахарном диабете, так и при нефропатии. До сих пор мало известно как нарушается экскреция и реабсорбция ионов натрия и калия, азота мочевины и креатинина (8.12.21).

Как указывает данные литературы (Locatelli F. et al., 2003) сахарный диабет входит в число наиболее распространённых заболеваний. Исход данной патологии, в основном, зависит от развития ряда осложнений, к числу которых относят и диабетическую нефропатию. Патогенез поражения почек при сахарном диабете большинство авторов связывают с инсулиновой недостаточностью и нейрогуморальными сдвигами на её фоне, которые приводят к гемодинамической дисфункции (гиперперфузии и гиперfiltrации клубочков) и метаболической нагрузке на паренхиму почки.

Частота острой почечной недостаточности (ОПП) колеблется в широком диапазоне – от 5 до 36,6%, а её развитие сопряжено с высокой смертностью (60–90%). Результаты когортных исследования с участием 17391 пациента с COVID-19, продемонстрировал, что суммарная распространённость ранее существовавшей хронической болезни почек (ХБП) и терминальной ХПН составляла 5,2% (2,8–8,1) и 2,3% (1,8–2,8) соответственно (9.17).

Авторы объясняют, что мочевого синдром рассматривается как возможное повреждением подоцитов, почечных канальцев и интерстиция при инфицировании SARS-CoV-2. Это обосновано обнаружением вирусной РНК в ткани почек в 60% случаев и моче. Кроме того, при тяжелом течении SARS-CoV-2 происходит развития коллабирующего фокального сегментарного гломерулосклероза в сочетании с острым тубулонекрозом (16.20.22). Это позволяют сделать вывод о корреляции между экстра-респираторным и, в частности, почечным тропизмом SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19. Поражение почек при COVID-19 обусловлено нефротропным эффектом вируса и его цитопатическим воздействием на канальцевый эпителий параллельно с легочным (14.16.21.22).

При тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 выявлены признаки проксимальной канальцевой дисфункции, которой на структурном уровне соответствовали острый тубулонекроз с потерей щеточной каймы и значительным снижением в ней экспрессии мегалина. При трансмиссионной электронной микроскопии в эндоплазматическом ретикулуме проксимальных канальцев были идентифицированы частицы, напоминающие коронавирус, что может свидетельствовать о прямой паренхиматозной инфекции эпителия канальцев и подоцитов (9.17.22).

Цель исследования: Раннее прогнозирование почечной недостаточности у больных сахарным диабетом и её клиничко-прогностическое значение. Оценить функции почки на стадии, когда она еще не поражена патологическим процессом. Все это делает актуальным не только разработку методов ранней диагностики и профилактики, но также патогенетический обоснованной стойкую компенсацию самого сахарного диабета и всех сопровождающих это заболевание сосудистых осложнений, которые могут приводить к снижению риска инвалидизации и смертности пациентов с данной патологией, улучшению качества жизни больных диабетом

Материалы и методы исследования: Исследования проводились в Бухарском многопрофильном центре в отделении нефрологии и гемодиализа. Исследования проводились у 71 больных получающих гемодиализ с утвержденным основным диагнозом сахарный диабет. Из общего количество больных женщин составили 33 и мужчин 38 в возрасте от 41 до 58 лет. У



всех больных установлены диагноз сахарный диабет. Осложнениями основной патологии были утверждены терминальная почечная недостаточность. Кроме общеклинических анализов у всех исследуемых больных были исследованы мочевина (диамид уксусная кислота), креатинин, индикани цистатин С в крови до и после развития терминальной почечной недостаточности, у всех больных проведены анализ данных первичной медицинской документации амбулаторной карты, изучали сопутствующие заболевания, вредные привычки, алиментарные факторы и т.д. У всех групп содержания индикана и цистатина С до развития ТПН не определено.

Анализируются амбулаторной карты всех больных с перенесенной сахарный диабет и с сопутствующими патологиями. В первой группе было включено 16 больных сахарный диабет без сопутствующей патологии. Во второй группе 17 больных с сахарный диабет с сопутствующем заболеванием анемией, в третьей группе сахарный диабет с ожирением 21 больных, четвертая группе сахарный диабет с короновирусной инфекцией 6 больных, и сахарный диабет с сопутствующей с другими болезнями 11 больных.

Результаты и обсуждение: Проведенные исследования показали, что у всех больных после установления диагноза сахарном диабетом (СД) начиная от 11 до 14 лет начали повышаться концентрация мочевины, креатинина, индикана и цистатина С.

Так при исследования амбулаторной карты больных с СД показали, что при анализе начиная от 11-14 лет после заболевания начинали повышения содержания мочевины от 9,4 до 11,9 ммоль/л до поступления в стационар. С развитием терминальной почечной недостаточности мочевины крови больных составило от 19,9 до 57,1 моль/л. Повышения уровня мочевины в крови до развития почечной недостаточности связано с деструкцией в базальной мембране капилляров и их эндотелий кровоснабжающие почки. Гиалиноз и склеротические изменения стенки капилляров способствуют уменьшению объёма капилляров, даже плазматические выпячивания стенки капилляров, что в конечном итоге приводит к фибриноидному некрозу, также развитию тромбоза капилляров почек. Всё это стало причинами развития почечной недостаточности.

Содержания креатинина в крови до развития терминальной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом составило от 0,189 до 0,204 ммоль/л (внорме 0,088-0,176 (1,3)), при исследования тех больных после развития ТПН этот показатель на много раз превышало нормы, что составляло от 0,867 до 2,3 ммоль/л. Повышения уровня креатинина говорят о значительной нарушении выделительной функции почек в результате нарушения структуры паренхимы почек.

У больных с СД с развитием ТПН мы наблюдали повышения содержания индикана и цистатина С в крови от 3,9 до 4,6 мкмоль/л и от 1,6 до 3,1 мг/л (в норме 3,18 и 0,52 – 0,98) соответственно. Повышения уровня индикана говорят о значительной нарушении экскреторной функции почек которая развиваются в результате нарушения структуры паренхимы почек.

При исследовании больных страдающих СД с анемией показатели до стационарного периода показатели мочевины составили от 9,7 до 12,3 ммоль/л, что связано с ишемией почечной ткани. С развитием терминальной почечной недостаточности было повышено от 26,7 ммоль/л до 58,8 ммол/л.

Повышения уровня мочевины в крови до развития почечной недостаточности связано с ишемией и деструкцией в базальной мембране капилляров и их эндотелий.

При ознакомлении истории болезни у этих больных было выяснено, что содержания креатинина в крови у больных с СД до появления терминальной почечной недостаточности составило от 0,199 до 0,257 ммоль/л (внорме 0,088-0,176 (1,3)), при развития ТПН этот показатель на много раз превышало нормы что, составляло от 0,883 до 2,9 ммоль/л, что связано с нарушением экскреторной функции почки.

У больных с СД с развитием ТПН мы наблюдали повышения содержания индикана и цистатина С в крови от 4,4 до 4,9 мкмоль/л и от 1,9 до 3,6 мг/л (внорме 3,18 и 0,52 – 0,98) соответственно.



Повышения уровня индикана говорят о значительной нарушении экскреторной функции почек результате нарушения структуры паренхимы почек.

Проведенные исследования показали, что при анализе амбулаторной карты больных страдающие СД с сопутствующим заболеванием ожирением, показали повышения содержания мочевины от 9,2 до 9,8 ммоль/л до поступления в стационар. У этой группы больных с развитием терминальной почечной недостаточности мочевины крови составило от 30,4 до 56,6 ммоль/л. Повышения уровня мочевины в крови связано с склеротическими изменениями в стенках капилляров почек, что приводит к нарушению кровоснабжению паренхиме почек приводящие к ишемии и дальнейшему к развитию почечной недостаточности.

При ознакомлении истории болезни больных было выяснено, что содержания креатинина в крови у больных с СД с ожирением до появления терминальной почечной недостаточности составило от 0,198 до 0,251 ммоль/л (в норме 0,088-0,176). Наряду с этими у этих же больных, после развития ТПН этот показатель на много раз превышало нормы, что составляло от 0,649 до 2,9 ммоль/л. Повышения уровня креатинина говорят о значительном нарушении экскреторной функции почек результате гломерулосклероза капилляров почек.

При исследовании крови этой группы больных мы наблюдали повышения содержания индикана и цистатина С в среднем от 4,1 до 5,2 мкмоль/л и от 1,8 до 3,4 мг/л (при норме 3,18 и 0,52 – 0,98) соответственно, что связано с нарушением выделительной и метаболизирующей функции почек и его всасыванием в кровь. В норме цистатин С находящиеся в крови в почках метаболизируется но, не всасывается обратно в кровь, а индикан должна выделяется с мочой, что проведенные исследования доказывает о нарушениях этих функций почек.

При исследованиях больных страдающих диабет с сопутствующим коронавирусом показали, что при анализе история болезни наблюдали повышения уровня мочевины от 9,7 до 12,6 ммоль/л до поступления в стационар. У пациентов с терминальной почечной недостаточности мочевины крови больных составило от 31,3 до 57,1 ммоль/л. Повышения уровня мочевины в крови до развития почечной недостаточности связано непосредственно с цитопатическим действием COVID-19 на паренхимы почек, которые сопровождалась тяжелыми ренальными осложнениями с развитием ТПН. Сосудистые поражения при диабете и повреждающие действие коронавируса на сосуды почек приводит к активации макрофагов и развитие микроэмболий и микротромбов в капиллярах почек и условиях гиперкоагуляции и эндотелиита. Всё это стало причинами развития почечной недостаточности.

При ознакомлении истории болезни больных страдающих диабет, с коронавирусной инфекцией было выявлено, что содержания креатинина в крови у больных с СД до появления терминальной почечной недостаточности составило от 0,201 до 0,298 ммоль/л (внорме 0,088-0,176), после развития ТПН у этих же больных показатели креатинина были повышены от 0,857 до 2,93 ммоль/л, что указывает о нарушениях выделительной функции почек в результате нарушения структуры почечных тканей.

Это доказывает и повышения содержания индикана и цистатина С у больных с СД с коронавирусной инфекцией осложненной ТПН. Так содержания индикана и цистатина С в крови повысилось от 3,8 до 4,4 мкмоль/л и от 1,5 до 3,2 мг/л (внорме 3,18 и 0,52 – 0,98) соответственно. Повышения уровня индикана говорят о значительной нарушения экскреторной функции почек.

Таким образом, повышение уровня исследованных веществ связано непосредственно с цитопатическим почечном воздействии SARS-CoV-2, которое сопровождается тяжелыми ренальными осложнениями с развитием ТПН. Это связано напрямую с инфицированием почки вирусами и сочетание иммунного и воспалительного ответа с развитием цитокинового шторма, гиперкоагуляцией, гемодинамическими изменениями, сопровождающимися ишемией.

Исследования больных диабет с прочими болезнями показало, что при анализе амбулаторной карты было выяснено повышения содержания мочевины от 9,2 до 11,6 ммоль/л до поступления



в стационар. С развитием терминальной почечной недостаточности мочевины крови больных составило от 18,9 до 37,2 ммоль/л.

На ряду с этими и было определено повышение содержания креатинина в крови у больных с СД с различными болезнями до развития терминальной почечной недостаточности на 0,196 до 0,239 ммоль/л (внорме 0,088-0,176), при исследовании этих же больных после развития ТПН этот показатель на много раз превышал норму, что составляло от 0,877 до 2,2 ммоль/л.

У больных с СД с различными патологиями осложненной ТПН наблюдали повышение содержания индикана и цистатина С в крови на 3,8 до 4,7 мкмоль/л и от 1,5 до 3,2 мг/л (внорме 3,18 и 0,52 – 0,98) соответственно.

Выводы. Таким образом, определение концентрации мочевины, креатинина, индикана и цистатина С у больных страдающих СД даёт раннее прогнозирование ТПН на раннем этапе, что приводит к уменьшению количества больных получающих гемодиализ или же позволяет выявить почечную патологию на ранней стадии.

Нарушение структуры почек при данных патологиях приводит к нарушению метаболизма цистатина С и его накопления в крови больных.

Повышение концентрации цистатина С говорит о повреждении почек, что можно определить у больных сахарным диабетом для ранней диагностики болезни почек. Увеличения уровня цистатина С в крови говорит о раннем прогнозировании нарушения функции почек.

Литературы

1. Авдошин В.Ц, Макаров О.В., Андрюхин М.И. Лечение острого пиелонефрита у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом // Вестник Российского ун-та дружбы народов. 2000. - № 1. - С. 67-70.
2. Бондарь И.А., Климентов В.В. Нефрокардиальный синдром при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2003. - № 4. - С. 58-64.
3. Виллевалде, С. В. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого русла / С. В. Виллевалде, Н. И. Гудгалис, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. 2010. Том 50. - N 6.
4. Герасев А.Д., Святаш Г.А., Луканина С.Н. и др. Влияние природных цеолитов на функцию почек и водно-солевого обмена у крыс // Российский физиологический журнал им. Сеченова. 2003. - Т. 89, № 7. - С. 879-887.
5. Дзугкоева Ф.С., Дзугкоев С.Г., Турина А.Е. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита мембран клеток при сахарном диабете в клинике и эксперименте // Нефрология и диализ. 2003. - Т. 5, № 3. -С. 229.
6. Дедова И.И., Балаболкина М.И. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа .1 и профилактики его сосудистых осложнений. Пособие для врачей. М., 2003. - 36 с.
7. Дуничева О.В., Тов Н.Л., Валентик М.Ф. Эпидемиологические особенности хронической почечной недостаточности (по данным Новосибирского регистра) // Нефрология и диализ. 2003. - Т. 5, № 3. - С. 272.
8. Куркина Т.В., Шеметова Г.Н. Диагностическое значение цистатина С у больных гипертонической болезнью и ожирением/ Бюллетен медицинских интернет конференций. 2013. Том 3. Выпуск 3 стр.545-546
9. Томилина Н.А., Волгин Г.В. Механизмы повреждения почек при COVID 19. Инфомедформ. info@imfd.ru
10. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. М., 2003. - 74 с.



11. Шестакова М.В. Программа по преодолению барьеров в лечении сахарного диабета. По материалам Международного исследования DAWN // Сахарный диабет. 2004. - № 1. - С. 50-53.
12. Шулкина С. Г., Смирнова Е.Н./ Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных гипертонической болезнью и ожирением. Артериальная гипертензия. 2017. 23 (6): P.552-560
13. DeRubertis F.R., Craven P.A., Melhem M.F. et al. Attenuation of renal injury in db/db mice overexpressing superoxide dismutase: evidence for reduced su-peroxide-nitric oxide interaction // Diabetes. -2004. -V. 53, № 3. P. 762-768.
14. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D., Saqqa O., Sharshir M.A. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020; published online April 9. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.002.
15. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
16. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38.
17. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829-38.
18. Chiarelli F., Cipollone F., Romano F. et al. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration // *Diabetes*. 2000. - V. 49, № 7. - P. 12581263.
19. Crook E.D., Preddie D.C. Relative effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in advanced diabetic nephropathy // *Ethn. Diseases*. 2004. - V. 14, № 1. - P. 87-93.
20. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099.
21. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; published online April 22. DOI:10.1001/jama.2020.6775.
22. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; published online April 9. DOI:10.1038/s41581-020-0284-7.
23. Svensson M., Ericsson J.W. A decline in glomerular filtration rate over time does not reduce insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes // *Diabetologia*. Abstract volume of the 40th annual meeting. Munich, 2004. -№ 1083.-P. A388.
24. Narziyev Sh.S., Nuriddinov U.Z. Stuying the peculiarities of incrasing the efficiency of prediction and prevention of renal failure in patients with hipertensional nephropathy/ *ACADEMICIA: An Internatinal Multidisciplinary Research Journal*. Vol. 12. Issue 05, May 2022

