

Савельева Е.В.

Оренбургская государственная медицинская академия

E-mail: k_pediatru@orgma.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНОГО ЛЕПТИНА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Рассмотрено структурно-функциональное состояние и гемодинамические показатели почек при сахарном диабете 1 типа у детей. Проведено ультразвуковое исследование почек в импульсно-волновом доплеровском режиме и режиме цветного доплеровского картирования. Определен уровень сывоточного лептина методом иммуноферментного анализа. Выявлено, что при сахарном диабете у детей уровень сывоточного лептина достоверно выше у пациентов с нефропатиями.

Ключевые слова: лептин, гемодинамические показатели, сахарный диабет 1 типа.

Сахарный диабет (СД) – этиологически неоднородная группа метаболических расстройств, характеризующихся хронической гипергликемией и изменением углеводного, жирового и белкового обмена, возникающих вследствие нарушения секреции или действия инсулина, либо обоих факторов одновременно (ВОЗ, 1999) [1].

СД – одно из распространенных заболеваний детского возраста. В России зарегистрировано 2,3 млн. больных диабетом, из них 14 тыс. детей и 10 тыс. подростков. Тяжелые специфические осложнения сахарного диабета приводят к снижению трудоспособности, ухудшению прогноза жизни больного и определили сахарный диабет 1 типа как важнейшую медико-социальную и экономическую проблему современного общества [2]. Одним из грозных осложнений СД 1 типа является поражение почек.

В последние годы все большее значение в патогенезе формирования нефропатий у детей с СД 1 типа придается тубулоинтерстициальным нарушениям, которые предшествуют развитию гломерулярных повреждений и клинической манифестации нефропатий [3].

Наиболее ранние признаки поражения почек выявляются уже в первые 5 лет от дебюта сахарного диабета 1 типа (СД1) [4].

Актуальным является поиск новых ранних маркеров поражения почек при СД. Обсуждается клиническая роль лептина – полифункционального гормона пептидной природы, синтезирующегося в клетках белой жировой ткани, обмен которого нарушается при сахарном диабете. Почки являются именно тем органом, в котором происходит основная часть деградации эндогенного лептина. Дока-

зана роль лептина как нового гормона жировой ткани, в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек [5,6].

Циркулирующий лептин фильтруется в почках, а затем метаболизируется в проксимальных канальцах [7]. Он влияет на функцию почек и участвует в формировании морфологических изменений, приводя к развитию тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза [8].

Полагают, что при поражении почек лептин может кооперироваться с другими медиаторами и вызывать повышенную продукцию белков экстрацеллюлярного матрикса. У больных с СД 1 типа повышенный уровень лептина коррелирует с увеличением микроальбуминурии [9].

В патогенезе нефропатий у детей с СД 1 типа ведущую роль играют сосудистые нарушения, в частности изменения структуры клеток эндотелия сосудов и эндотелиальная дисфункция. Оксид азота (NO) выступает в роли механического звена между повреждением сосудистой эластичности и нарушением вазомоторной функции [10]. Гиперлептинемия может вызвать локальную дилатацию, стимулированную NO. Со временем окислительный стресс усиливается, что сопровождается уменьшением биологической активности или синтеза оксида азота, повышением экспрессии молекул адгезии и хемокинов, которые являются промежуточным звеном сосудистого воспаления и атерогенеза.

Доказано, что при гиперлептинемии увеличивается повреждение гломерулярных эндотелиоцитов кислородными радикалами и перекисями за счет активации оксидативного стресса [11].

При СД1 типа наблюдается поражение всех звеньев системы кровообращения, в первую очередь капилляров и артериол с развитием специфических дегенеративных изменений в базальной мембране (микроангиопатии, которые обнаруживаются не только при длительном и тяжелом течении СД 1 типа, но и на его начальных этапах [12].

Появление МАУ свидетельствует о наличии склероза уже не менее 20–25% нефронов, а прогрессирование до стадии протеинурии – о поражении 50–70% клубочков, что указывает на необратимое поражение почек, когда эффективность проводимой терапии крайне ограничена, и прогрессивное снижение фильтрационной функции становится неизбежным [13]. Важную роль в оценке почечной гемодинамике играет доплерографическое ультразвуковое исследование (УЗИ), по результатам которого оценивается о дифференцированное поражение сосудов почек различного калибра по показателям изменения скорости кровотока и индекса периферического сопротивления сосудистой стенки. [14].

Цель исследования – определить уровень сывороточного лептина, показателей структурно-функционального состояния почек и параметров внутрпочечной гемодинамики при сахарном диабете 1 типа у детей

Объем и методы исследования

Обследовано 96 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 1 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил 11,96 лет. Детей в возрасте от 1 до 9 лет было 20% (19), от 10 до 15 лет – 58% (56), старше 15 лет – 22% (21). Пациенты препубертатного возраста составили 50%, подростки – 50%. Стаж заболевания 5 лет и более лет – отмечался у 58% больных, у 37% пациентов стаж заболевания составил 2 – 4 года. Со стажем менее 1 года было 5% детей. У 70,8% больных сахарный диабет выявлен в препубертатном периоде, у 29,2% пациентов заболевание дебютировало в возрасте старше 10 лет. Помимо общепринятого обследования всем детям проведены: ультразвуковое исследование почек в импульсно-волновом доплеровском режиме и режиме цветного доплеровского картирования, биохимические анализы крови с оценкой уровня глюкозы, креатинина, мочевины, белка и белковых фракций, калия,

натрия. Микроальбуминурия оценена методом иммуноферментного анализа. Определены показатели скорости клубочковой фильтрации (по Шварцу) и канальцевой реабсорбции. Бактериологическое исследование мочи включало выделение и видовую идентификацию микроорганизмов с изучением биологических свойств урофлоры по комплексу маркеров персистенции. Определен уровень сывороточного лептина методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «LeptinELISA» (DRG Diagnostics, USA).

При анализе анамнеза установлено, что длительность сахарного диабета колебалась от 1 года до 10 лет и в среднем составила 3,5 года. При комплексном обследовании пациентов с СД 1 типа установлено, что диабетические осложнения встречались у 38% (36) детей. Среди них поражение нервной системы в виде дистальной сенсорной нейропатии и автономной нейропатии – у 28% (27); поражение глаз – у 8% (7): диабетическая ретинопатия – у 66% (5) и диабетическая катаракта – у 33% (2) больных.

Поражение почек у детей с СД 1 типа диагностировано у 46 (48%) пациентов, из них диабетическая нефропатия – у 17 детей (37%), у 60% из которых отмечалось состояние декомпенсации углеводного обмена. Инфекция мочевой системы выявлена у 19 пациентов (41%), в том числе у 15% больных маломанифестные формы ренальной инфекции, изолированная бактериурия – (26% детей), дисметаболическая нефропатия диагностирована у 10 (22%) детей с СД 1 типа. Среди пациентов с нефропатиями при СД преобладали девочки – (70,8%, $p < 0,05$). У 16,5% пациентов выявлены хронические очаги инфекции (кариес, хронический тонзиллит). Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта диагностирована у 4,7% детей, сердечно – сосудистой патология (дисфункция синусового узла, дисплазия сердца, ВПС, миокардиодистрофия) – у 41% детей, сочетание сахарного диабета с другими эндокринопатиями у 26% больных, в том числе с патологией щитовидной железы – у 12% пациентов.

У больных с ИМС на фоне СД 1 типа в структуре урофлоры выделялись преимущественно (82,8%) энтеробактерии: *E. Coli* (60%), *Proteus* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,8%), реже – 17,2% –

Таблица 1. Уровень лептина в сыворотке с учетом параметров внутривисцеральной гемодинамики при сахарном диабете 1 типа у детей с нефропатиями, средняя скорость кровотока 0,8 м/с

Почечные сосуды	Параметры		Уровень лептина в сыворотке крови			
			Коэффициент корреляции (p<0,05)			
			1 группа		2 группа	
			мальчики	девочки	мальчики	девочки
	Средняя скорость кровотока		–	–	–	–
Ствол почечной артерии	ИП	Показатель	–	–	– 0,3	– 0,3
		Нарушение ИП	–	–	–	–
Сегментарные артерии	Средняя скорость кровотока		–	0,8	–	–
	ИР	Показатель	–	–	–	–
		Нарушение ИР	–	0,5	–	–
	ИП	Показатель	–	–	–	–
Нарушение ИП		–	0,6	–	–	
Междольевые артерии	ИР	Показатель	–	–	–	–
		Нарушение ИР	–	0,5	–	–
	ИП	Показатель	–	–	–	–
		Нарушение ИП	–	0,5	–	–

Примечания:

ИР – индекс резистентности, ИП – индекс пульсации;

1 группа – пациенты с СД 1 типа с нефропатиями, 2 группа – пациенты с СД 1 типа без поражения почек

«минорные» виды возбудителей (бактериоды, грибы рода *Candida*).

Результаты исследования

При специальном обследовании пациентов с СД 1 типа установлено, что уровень сывороточного лептина у детей с поражением почек был достоверно выше (в 1,5–2 раза и более) по сравнению с пациентами СД 1 типа без поражения почек (p<0,05). Доказана прямая корреляционная связь уровня сывороточного лептина с количеством диабетических осложнений у детей с нефропатиями при СД 1 типа и пациентов с СД 1 типа без поражения почек (r= 0,778 и r =0,366 соответственно).

Доказано, что при поражении почек у детей с СД 1 типа повышение уровня сывороточного лептина ассоциировалось со снижением концентрации калия в сыворотке крови (r=-0,53, r=-0,34).

Выявлена прямая корреляционная связь повышения уровня сывороточного лептина

с нарушением скорости почечного кровотока (табл.1)

Сравнительный анализ показателей лептина у больных СД с поражением почек в зависимости от степени компенсации обмена выявил, что у пациентов с поражением почек уровень сывороточного лептина значительно возрастает при увеличении показателей гликированного гемоглобина ((HbA1c>10%), p<0,001 и p<0,05) в отличие от пациентов без поражения почек.

Таким образом, у детей с нефропатиями при сахарном диабете уровень сывороточного лептина достоверно выше по сравнению с детьми с СД 1 типа без поражения почек. Выявлена прямая взаимосвязь уровня лептина в сыворотке крови с количеством диабетических осложнений. Уровень гиперлептинемии у детей с СД 1 типа коррелирует с нарушением внутривисцеральной гемодинамики, что позволяет рассматривать повышенный уровень лептина как ранний маркер повреждения почек.

15.06.2013

Список литературы:

1. Дедов И.И., Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. Сахарный диабет у детей и подростков// Пособие для врачей.-М.,2007.-7с.
2. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шахмалова М.Ш., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении//Сахарный диабет.-2005.-№3.-С.22-25
3. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Шестакова М.В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2009;(4):61–65.3].
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. 482 с
5. А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков и др. //Нефрология.-2005. – Т. 9, №1.-С.9-19
6. Вялкова А.А., Николаева С.Н. К вопросу ранней диагностики диабетической нефропатии у детей/ А.А.Вялкова, Ю.В. Ушакова, Е.П.Кулагина, С.Н.Николаева, А.И.Буракова, А.А.Никонов, Е.Н.Лебедева// «Нефрология и диализ», т. 12, №2, 2010, – Стр. 124130

7. G. Wolf, A. Hamann, D. C. Han et al., «Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis,» *Kidney International*, vol. 56, no. 3, pp. 860–872, 1999.
8. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А. Г. Кучер, А. В. Смирнов, И. Г. Каюков и др // *Нефрология*. – 2005. – Том9, N1. – С. 9-19. – ISSN 1561-6274
9. B. J. Ballerman, «A role for leptin in glomerulosclerosis?» *Kidney International*, vol. 56, no. 3, pp. 1154–1155, 1999
10. Wang M.Y., Zhou Y. T., Newgard C. B., Unger R. H. A novel leptin receptor isoform in rats *FEBS let.*-1996.-392:87-90
11. Wolf G., Hamman A., Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–872
12. Мартынова М.И., Марченко Л.Ф., Картелищев А.В. и др. // *Педиатрия*– 2003.-№5– С. 90-96.
13. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение. *Сахарный диабет*. 2008;(2):4–7.1].
14. Ольхова Е.Б., Зарубина С.А., Быковский В.И. // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*.-1999.-№3-С.212-218

Сведения об авторах:

Савельева Елена Вячеславовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии
Оренбургской государственной медицинской академии

460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, кафедра факультетской педиатрии, e-mail: seva-610@mail.ru

UDC 616.43-616.61-036.12

Savelyeva E.V.

Orenburg State Medical Academy, e-mail: seva-610@mail.ru

SYVOROTCHNOGO LEPTIN'S CHARACTERISTIC AND HAEMO DYNAMIC INDICATORS OF KIDNEYS AT CHILDREN WITH DIABETES OF 1 TYPE.

Key words: of serum leptin, children with type 1 diabetes, the haemo dynamic indicators.

Bibliography:

1. Dedov I.I. T.L.Kuraeva, V.A.Peterkova. Diabetes at children and teenagers//the Grant for doctors. – М., 2007. – 7с.
2. Shestakova M. V., Chugunova L.A. Shakhmalova M. Sh., Grandfathers I.I. Diabeticheskaya nephropathy: achievements in diagnostics, prevention and treatment//*Diabetes*. -2005. -№3. – Page 22-25
3. Shamkhalova M.S, Kurumova T.O., Shestakova M.V. Factors tubulointerstitialny defeat of kidneys at diabetes. *Diabetes*. 2009; (4):61–65.3]
4. Dedov I.I, Shestakova M.V. Diabetes and chronic illness of kidneys. M: Open company «The medical information agency»; 2009, p 482
5. A.G.Kucher, A.V.Smirnov, I.G.Kayukov, etc.//*Nephrology*. -2005. – Т. 9, No. 1. – Page 9-19
6. Vyalkova A.A. Nikolaeva S. N. To a question of early diagnostics of a diabetic nephropathy at children / A.A.Vyalkov, Yu.V.Ushakova, E.P.Kulagina, S.N.Nikolayev, A.I.Burakov, A.A.Nikonov, E.Nlebedev//»*Nephrology and a dialysis*», t. 12, No. 2, 2010, – P. 124-130
7. G. Wolf, A. Hamann, D. C. Han et al. «Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis,» *Kidney International*, vol. 56, no. 3, pp. 860–872, 1999.
8. Leptin – a new hormone of fatty tissue: value in development of obesity, pathology of cardiovascular system and kidneys / A.G.Kucher, A.V. Smirnov, I.G. Kayukov and B'day//*Nephrology*. – 2005. – Том9, N1. – Page 9-19. – ISSN 1561-6274
9. B. J. Ballerman, «A role for leptin in glomerulosclerosis?» *Kidney International*, vol. 56, no. 3, pp. 1154–1155, 1999
10. Wang M. Y. Zhou Y. T. Newgard C. B. Unger R. H. A novel leptin receptor isoform in rats *FEBS let.*-1996.-392:87-90
11. Wolf G. Hamman A. Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–872
12. Martynova M. I. Marchenko L.F. Kartelishchev A.V. and other//*Pediatrics* – 2003.-№5 Pages 90-96.
13. Shestakova M.V. Modern concept «chronic illness of kidneys»: diagnostics methods, clinical value. *Diabetes*. 2008; (2):4–7.1].
14. Olkhova E.B. Zarubina S.A., Bykovsky V.I.//*Ultrasonic diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics*. -1999. -№3- p.212-218