

Парфентьева Екатерина Михайловна

**РАННИЕ ПРИЗНАКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

14.01.04 - внутренние болезни

14.01.02 – эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск-2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Ирина Аркадьевна

доктор медицинских наук

Климонтов Вадим Валерьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Тов Никита Львович

(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой внутренних болезней НГМУ)

доктор медицинских наук, профессор

Рагино Юлия Игоревна

(Научно-исследовательский институт Терапии СО РАМН, заведующий лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » « _____ » 2013 г. в « ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.:(383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета

В.П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диабетическая нефропатия является основной причиной инвалидизации больных сахарным диабетом (СД) 1 типа. Поражение почек формируется у 50-80% больных, а у 20-30% развивается почечная недостаточность (Шестакова М. В., 2012). Больные СД 1 типа составляет основную часть в общей структуре заместительной терапии. Продолжительность жизни больных на диализе значительно короче и качество жизни хуже, чем у людей соответствующих возрастных групп в общей популяции, поэтому предупреждение или максимальное отдаление терминальной хронической почечной недостаточности является одной из актуальных задач нефрологии (Мухин Н.А., 2011).

Неудовлетворительные результаты лечения пациентов с диабетической нефропатией связаны со сложностью и недостаточной изученностью патогенеза этого осложнения, длительным бессимптомным течением, поздней диагностикой (Дедов И.И., 2012).

По современным представлениям, ведущую роль в формировании диабетической нефропатии играет гипергликемия и связанные с ней нарушения метаболизма: неферментативное гликирование, дислипидемия, оксидативный стресс и другие, а также артериальная и внутриклубочковая гипертензия (Дедов И.И., 2012). Указанные факторы запускают процесс склерозирования почечной ткани на самых ранних стадиях поражения почек.

. В последнее время в литературе активно обсуждается влияние факторов роста, металлопротеиназ и их ингибиторов на нарушения обмена коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, лежащих в основе нефросклероза. В настоящее время установлена роль некоторых фиброгенных факторов роста в развитии нефропатии при СД 1 типа, таких как трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС). Роль фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), фактора роста фибробластов (ФРФ), а также антифиброгенных факторов роста: фактор роста гепатоцитов (ФРГ) и костный морфогенетический протеин-7 (КМП-7),

матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии фиброза почек подтверждена только в экспериментальных исследованиях (Tharailkill K.M. et al., 2007; Mitu G., 2008; van der Zijl N.J., et al., 2010). Синтез данных факторов и их мочевого экскреция на ранних стадиях нефропатии у пациентов с СД 1 типа не изучена.

Скрининг диабетической нефропатии у больных СД 1 типа начинается через 5 лет от дебюта СД (за исключением заболевших в пубертатном возрасте). Установлено, что морфологические изменения в почках больных СД 1 типа предшествуют появлению микроальбуминурии, являющейся «золотым» стандартом в диагностике ДН.

Диагностика диабетического нефросклероза требует более специфических методов для определения поражения почек, позволяющих диагностировать данное осложнение на ранних (доклинических) стадиях.

Цель исследования: выявить ранние признаки диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические и биохимические признаки ранних стадий диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа.

2. Определить интенсивность продукции в почках и мочевую экскрецию фиброгенных (трансформирующего фактора роста- β 1, фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов) и антифиброгенных (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7) факторов роста у больных сахарным диабетом 1 типа.

3. Изучить продукцию в почках и мочевую экскрецию матриксных металлопротеиназ (матриксной металлопротеиназы-2, матриксной металлопротеиназы-9) и их ингибиторов (тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, тканевого ингибитора металлопротеиназ-2, ингибитора активатора плазминогена-1) у больных сахарным диабетом 1 типа.

4. Установить связь гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии с мочевой экскрецией коллагена IV типа, α 1-микроглобулина,

фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, металлопротеиназ и их ингибиторов при сахарном диабете 1 типа.

Научная новизна: На основании данных суточного мониторирования АД у больных СД 1 типа с нормальной альбуминурией выявлено изменение суточного профиля АД со стойким повышением показателей диастолического АД в ночное время. Определена прямая взаимосвязь экскреции с мочой коллагена IV типа и показателей АД.

Установлено повышение мочевого экскреции фиброгенных факторов роста (трансформирующего фактора роста- β 1, фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов-2) при отсутствии значимых изменений экскреции антифиброгенных факторов роста (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7) у больных СД 1-го типа с нефропатией.

Обнаружено увеличение содержания в моче матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 у больных с повышенной альбуминурией (10-29 мг/сут), увеличение матриксной металлопротеиназы-9 и ингибитора активатора плазминогена-1 у пациентов с альбуминурией в диапазоне 30-299 мг/сут. Установлено повышение соотношения тканевой ингибитор металлопротеиназ-1/матриксная металлопротеиназа-9 по мере увеличения выраженности нефропатии. Показана тесная взаимосвязь изменений мочевого экскреции фиброгенных факторов роста с изменениями экскреции матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при диабетической нефропатии.

Впервые выявлено усиление экспрессии фиброгенных факторов роста (фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов-2), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и -2 и снижение экспрессии антифиброгенных факторов роста (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7) и матриксной металлопротеиназы-2 в почках при диабетической нефропатии. Установлено, что иницирующий эффект гипергликемии на развитие фиброза почек при сахарном диабете связан с активацией синтеза фиброгенных факторов роста и ингибиторов матриксных металлопротеиназ.

Выявлены ассоциации выделения с мочой фиброгенных факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с показателями выраженности нефропатии (соотношение альбумин/креатинин мочи, креатинин крови, СКФ, коллаген IV типа и α_1 -микроглобулин). Впервые показано, что мочевая экскреция α_1 -микроглобулина, коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- β_1 , матриксной металлопротеиназы-2, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и -2, ингибитора активатора плазминогена-1 отражают начальные этапы формирования фиброза почек при СД 1 типа.

Практическая значимость работы:

Установлены особенности АГ на доклинических стадиях диабетической нефропатии, что делает необходимым проведение суточного мониторинга АД всем больным с СД 1 типа, вне зависимости от показателей альбуминурии и длительности СД.

Определены новые маркеры фиброза почек при диабетической нефропатии: экскреция с мочой коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- β_1 , фактора некроза опухолей- α , матриксной металлопротеиназы-2, ингибитора активатора плазминогена-1.

Выявлены взаимосвязи экскреции коллагена IV типа, фиброгенных факторов роста, ингибиторов металлопротеиназ с показателями углеводного обмена и артериального давления, что подтверждает необходимость компенсации данных показателей для предотвращения инициации и прогрессирования ДН.

Положения выносимые на защиту:

1. Ранними признаками диабетической нефропатии являются нарушение суточного профиля артериального давления, повышение мочевой экскреции коллагена IV типа, фиброгенных факторов роста и ингибиторов матриксных металлопротеиназ.

2. Процесс фиброзирования клубочков и интерстиция почек у больных сахарным диабетом 1 типа характеризуется нарушениями баланса в продукции

и мочевой экскреции фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов.

3. Интенсивность продукции в почках и экскреции с мочой коллагена IV типа, фиброгенных факторов роста и ингибиторов матриксных металлопротеиназ у больных сахарным диабетом 1 типа взаимосвязана с качеством контроля гликемии и показателями артериального давления.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 47-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, Лиссабон, 2011), Всемирном диабетологическом конгрессе (IDF, Дубай, 2011), на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), ежегодных Российских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Авиценна-2011» и «Авиценна-2012» (Новосибирск, 2011, 2012). Работа выполнена в рамках научного проекта, поддержанного грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых (грант МД-5725.2010.7).

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практику Государственной Новосибирской областной клинической больницы, используются в учебном процессе и научной работе кафедры эндокринологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации: По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 139 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 120 источников (25 отечественных и 95 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Материал, представленный в диссертации, собран, обработан и интерпретирован лично автором.

ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике НГМУ (протокол № 27 от 21.10.2010 г). Все пациенты подписывали информированное согласие до начала обследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В исследование было включено 136 больных СД 1 типа находящихся на госпитализации в эндокринологическом отделении Государственной Новосибирской Областной клинической больницы (ГНОКБ, Главный врач – Е.А. Комаровский) в возрасте от 16 до 55 лет (медиана 28 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 3-х недель до 45-ти лет (медиана 6 лет, 25-й перцентиль – 2 года, 75-й перцентиль – 14 лет.

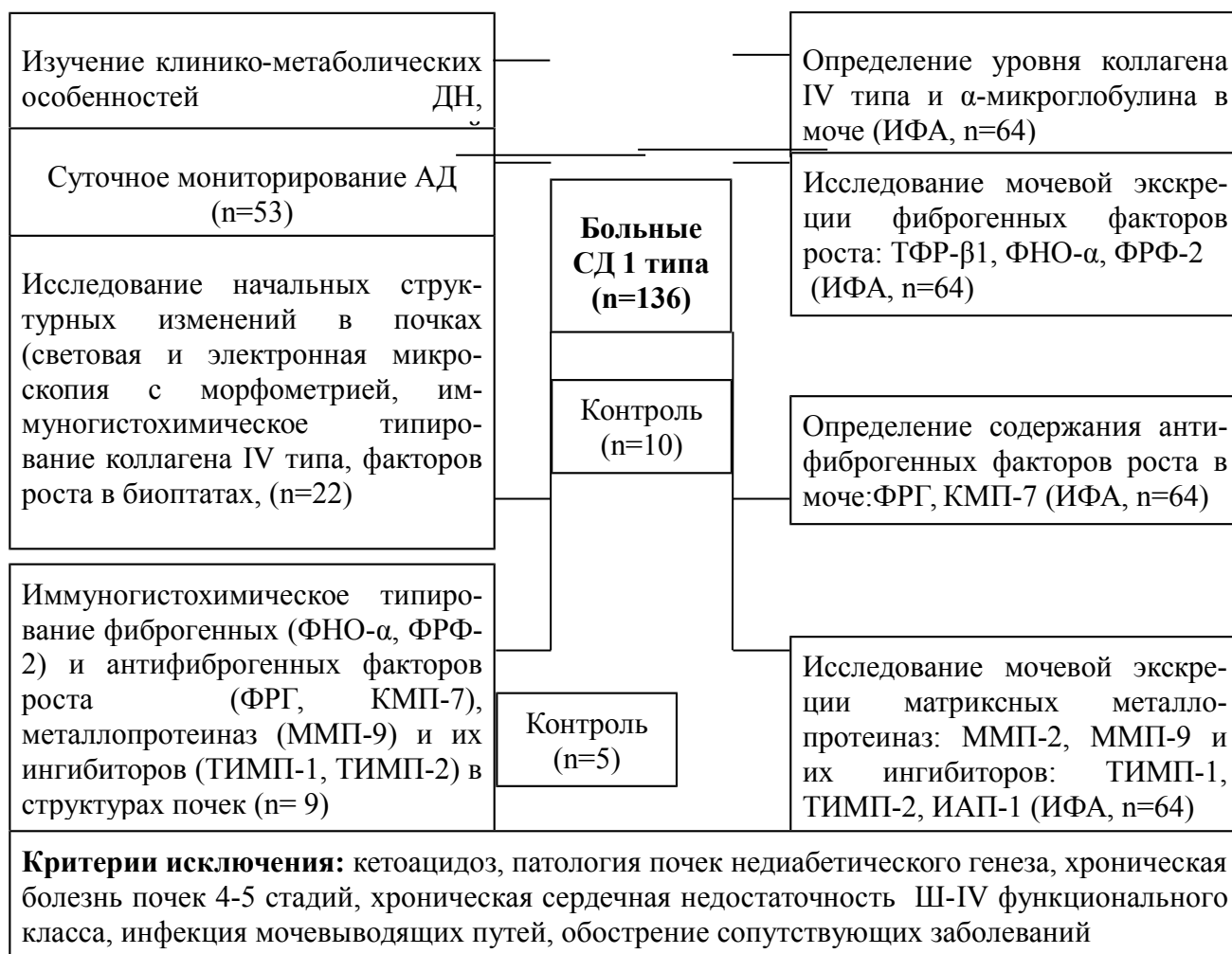


Рис.1. Дизайн исследования

Распределение больных на группы проводили в зависимости от выраженности ДН на основании классификации И. И. Дедова и М. В. Шестаковой (2000). В дальнейшем проведено соответствие с рекомендациями Российского общества нефрологов России (Смирнов А.В., и соавт., 2012). Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика больных на различных стадиях ДН

Показатель	1-я группа ЭАМ < 30 мг/сут. (n=69)	2-я группа ЭАМ 30-299 мг/сут (n=50)	3-я группа ЭАМ > 300 мг/сут (n=17)
Возраст, годы	24 (20; 32)	30 (23; 39)*	43 (31; 46)**
Длительность СД, годы	3,5 (0,7; 6)	10 (6; 15)*	21 (15; 31)**
Возраст манифестации СД, годы	21,0 (16,4; 29,2)	19,5 (13,8; 27,0)	14 (12,5; 22,0)
Суточная доза инсулина, Ед/кг	0,64 (0,48; 0,77)	0,68 (0,57; 0,9)	0,6 (0,45; 0,8)
Частота диабетической ретинопатии, %	20	46	100*
Частота автономной нейропатии, %	55	78	88
HbA _{1c} , %	9,7 (8,2; 11,1)	9,8 (8,5; 11,3)	8,9 (7,8; 10,9)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (СКД-ЕРІ)	113 (100; 132)	112 (92; 129)	78 (60; 96)**
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,0; 5,9)	4,9 (4,1; 5,6)	5,8 (5,1; 6,4)*
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,8; 1,5)	1,1 (0,9; 1,4)	1,7 (1,0; 2,2)*

Примечания: * - достоверные различия с 1-й группой, ** - достоверные различия с 1-й и 2-й группами.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее определение гликемического профиля, липидного спектра, гликированного гемоглобина, осмотр глазного дна, исследование автономной и сенсорной нейропатии, альбуминурии, креатинина сыворотки. У 64-х больных определено содержание коллагена IV типа, α_1 -микроальбумина фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, а также матриксных металлопротеиназ и их

ингибиторов в утренней порции мочи методом ИФА с использованием планшетного ридера «Bio-Rad 680» (фирма «Bio-Rad», США) и программного обеспечения «Zemfiga» с помощью специфических коммерческих наборов. В качестве контроля для лабораторных исследований использованы образцы мочи 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли осциллометрическим методом на аппарате «Tonoport IVa» фирмы «Marquette HELLIGE» (США). **Расчет профилей?**

Пункционная нефробиопсия выполнялась по клиническим показаниям с целью определения характера и выраженности поражения почек при наличии микроальбуминурии и/или факторов риска ДН. Процедура выполнялась под ультразвуковым контролем на аппарате «Philips» (США) в отделении ультразвуковой диагностики (зав. – М. М. Лазарев) ГБУЗ НСО ГНОКБ.

Светооптические исследования биоптатов почек проведены на кафедре патологической анатомии НГМУ (зав.– академик РАМН профессор В. А. Шкурупий) при консультировании д. м. н. профессора А. П. Надеева.

Иммуногистохимические исследования С помощью иммуногистохимии изучали экспрессию регуляторов обмена внеклеточного матрикса (коллагена IV типа, ФНО- α , ФРФ-2, ФРГ, КМП-7, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2) в структурах почек. **Типирование факторов роста осуществляли с помощью наборов козьих антител к TNF- α , FGF-2, HGF и BMP-7 человека фирмы «R&D Systems» (США). Визуализацию антиген-реактивных клеток проводили с помощью тест-системы «Anti-Goat HRP-DAB Cell and Tissue Staining Kits» данной фирмы. Для типирования MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 применяли мышинные антитела фирмы «Novocastra Laboratories Ltd» (Великобритания), тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» той же формы. Рабочие разведения антител готовили в соответствии с инструкциями фирм-производителей наборов.**

Статистическая обработка проведена с использованием пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, США, 2001), SPSS 20 (IBM SPSS 2011). В работе

использованы методы описательной статистики, дисперсионный анализ, корреляционный анализ, многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Нормальность распределения признаков проверяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий количественных данных с нормальным распределением применяли *t*-критерий Стьюдента (для двух независимых групп) или ANOVA (для трех или более групп), для данных с иным распределением – соответственно критерий Манна-Уитни или ANOVA Краскела-Уоллиса. Сравнение частот бинарных признаков проводили с помощью критерия χ^2 (в двух несвязанных группах) или с помощью точного критерия Фишера (в трех и более несвязанных группах). Для проведения регрессионного анализа проводили логарифмирование значений признаков с распределением, отличным от нормального (Реброва О. Ю., 2006). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что у больных СД 1 типа на ранних стадиях ДН отмечается изменение суточного профиля АД с увеличением выраженности нефропатии у больных СД типа наблюдается повышение частоты АГ, дислипидемии и анемического синдрома. Наиболее неблагоприятные показатели наблюдались в группе с протеинурией, однако у пациентов с нормо- и микроальбуминурией наблюдались изменения суточного профиля АД (рисунок 2), отличного от показателей здоровых лиц, а именно недостаточное снижение АД в период покоя с формированием преимущественно изолированной диастолической гипертензии, а также достоверные взаимосвязи параметров СМАД с показателями, характеризующими выраженность ДН.

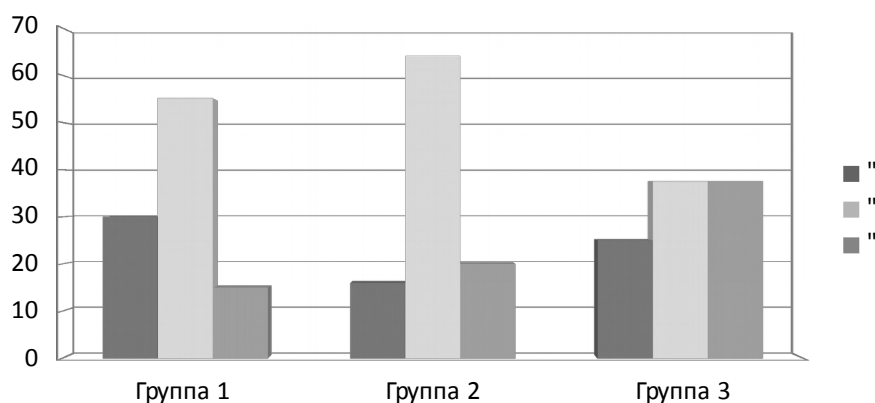


Рис. 2. Суточные профили АД у больных СД 1-го типа с различными стадиями ДН

Мочевая экскреция коллагена IV типа повышается по мере увеличения выраженности нефропатии у больных СД 1 типа (рисунок 3), прямо коррелируя с соотношением альбумин/креатинин мочи, креатинином крови, α_1 -МГ, а также параметрами систолического и диастолического АД и отражает начальные этапы аккумуляции коллагена в почках.

Повышение концентрации в моче α_1 -МГ наблюдается у больных с повышенной альбуминурией и у больных с впервые выявленным СД. Определены взаимосвязи с показателями, характеризующими выраженность ХБП, АД, показателями углеводного и липидного обмена.

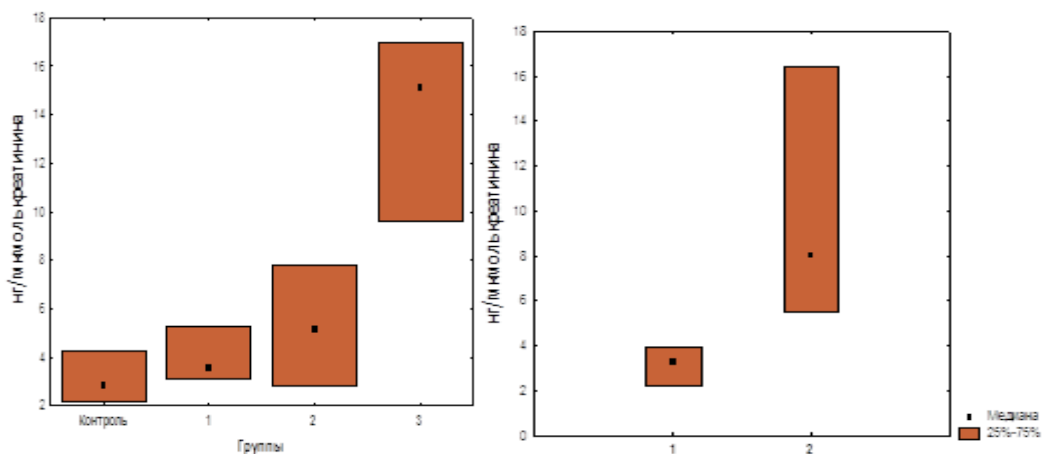


Рис. 3. Мочевая экскреция коллагена IV типа в различных группах больных (а) и в зависимости от нормального (1) и избыточного (2) содержания коллагена в клубочках (б)

Увеличение мочевой экскреция ТФР- β 1 у больных СД 1-го типа наблюдается уже у больных с повышенными показателями альбуминурии и возрастает по мере увеличения выраженности нефропатии (рис.2), коррелируя с альбуминурией, ранними структурными изменениями в почках и качеством гликемического контроля. Имеется прямая корреляционная связь между мочевой экскрецией ТФР- β 1 и экскрецией других фиброгенных факторов роста (ФНО- α , ФРФ-2), коллагеном IV типа, а также α ₁-МГ.

Повышенные значения мочевой экскреции ФНО- α выявлены у больных с микроальбуминурией и протеинурией (рис.4). Обнаружены взаимосвязи с выделением коллагена IV типа, α ₁-МГ и другими фиброгенными факторами роста (ТФР- β 1 и ФРФ-2).

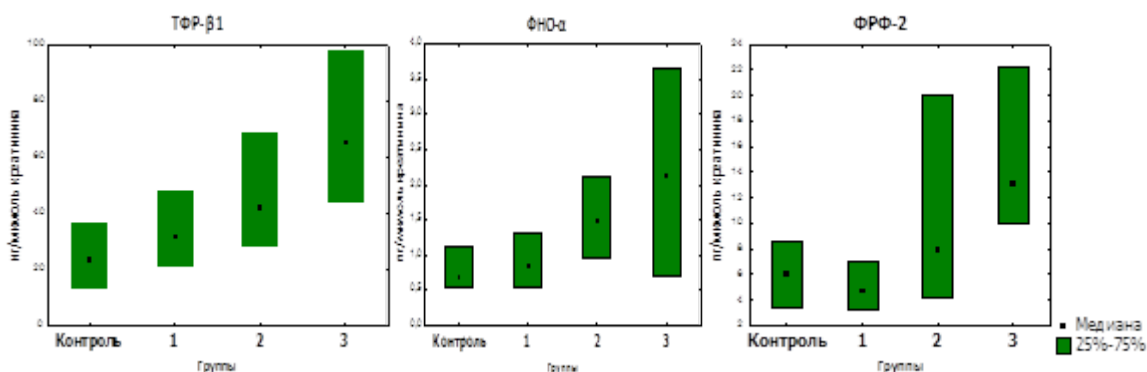


Рис. 4. Мочевая экскреция фиброгенных факторов роста у больных СД 1 типа.

Увеличение выделения с мочой ФРФ-2 у больных с СД 1-го типа отмечено у пациентов с протеинурией и с развитием микроальбуминурии в первые пять лет после дебюта заболевания. Показана тесная взаимосвязь с соотношением альбумин/креатинин мочи, мочевой экскрецией фиброгенных факторов роста, коллагена IV типа, α ₁-МГ.

При изучении экскреции ФРГ не отмечалось достоверных отличий от показателей здоровых лиц и в зависимости от уровня альбуминурии. У больных с микроальбуминурией экскреция коррелировала с фиброгенными и антифиброгенными факторами роста, α -МГ, соотношением альбумин/креатинин мочи.

У больных с оптимальной альбуминурией отмечалось достоверное снижение экскреции КМП-7 с мочой, не отмечено дальнейших изменений по мере нарастания альбуминурии (рис 4). Не выявлено взаимосвязи экскреции КМП-7 с креатинином крови, СКФ, показателями углеводного обмена и уровня АД. Отмечалось повышение соотношения ТФР- β 1/КМП-7 у больных с индексом альбуминурии A1 и у больных с длительностью СД до 1-го года.

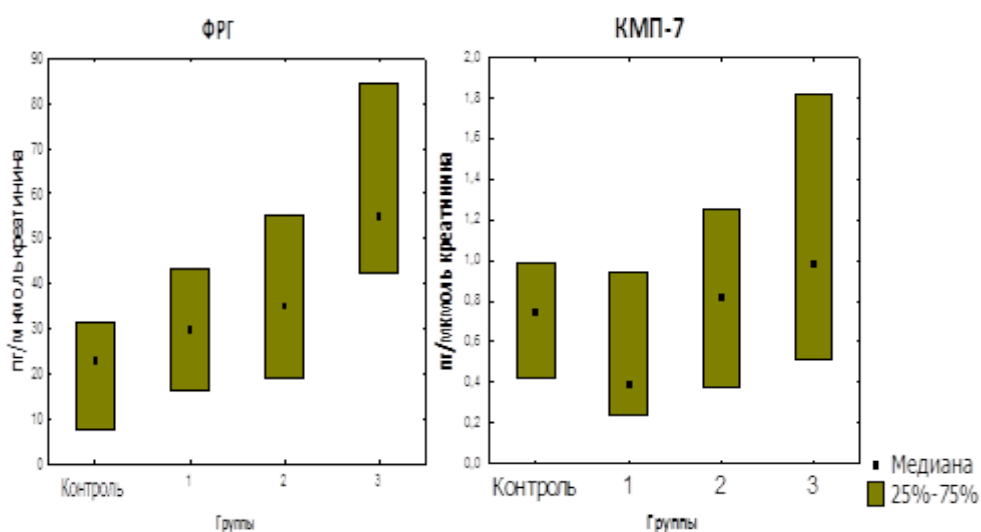


Рис. 4. Мочевая экскреция антифиброгенных факторов роста на различных стадиях ДН.

На стадии нормоальбуминурии сохраняется экспрессия антифиброгенного фактора роста КМП-7, при отсутствии усиления выраженности иммуногистохимической реакции к фиброгенным факторам роста. У пациентов с микроальбуминурией наблюдается гиперэкспрессия ФНО- α в канальцах, а сохранение экспонирования антифиброгенных факторов роста наблюдается только у пациентки с медленным развитием ДН. У больного с макроальбуминурией выявлено увеличение синтеза ФРФ-2 в клубочках, сосудах и интерстиции в то время как экспрессия антифиброгенных факторов роста полностью подавлена.

Увеличение мочевой экскреции ММП-2 отмечено у больных с повышенной альбуминурией (A1). Максимальные показатели зафиксированы в группе

пациентов с протеинурией. Содержание данного фактора в моче было в прямой зависимости от соотношения альбумин/креатинин, коллагена IV типа, α_1 -МГ, фиброгенных факторов роста, металлопротеиназ и их ингибиторов.

Содержание в моче ММП-9 оказалось повышенным у пациентов с микроальбуминурией (таб.4) и больных с впервые выявленным СД. Достоверные корреляции выявлены с соотношением альбумин/креатинин мочи, отрицательная корреляция с креатином крови, экскрецией фиброгенных факторов роста: ТФР- β 1, ФРФ-2 и ММП-2, а также обратная связь с показателями АД, не выявлено зависимости с показателями углеводного обмена.

Таблица 4. – Мочевая экскреция металлопротеиназ и их ингибиторов у больных СД 1 типа

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n= 30)	3-я группа (n=9)
ММП-2	4,1 (2,5; 6,0)	4,6 (2,5; 7,5)	4,6 (2,5; 7,5)	16,1** (9,3; 17,0)
ММП-9	0,33 (0,22; 0,7)	0,6 (0,34; 1,73)	0,87 * (0,43; 8,52)	1,07 (0,5; 1,45)
ТИМП-1	245 (39; 973)	608 (22; 1543)	801 (32; 1475)	3104*** (2233; 5782)
ТИМП-2	28,1 (12,8; 56,6)	30,5 (11,1; 42,7)	31,8 (11,4; 47,5)	45,6 (43,5; 54,2)
ИАП-1	3,2 (2,3; 6,2)	5,3 (3,1; 6,8)	7,0 * (3,6; 12,7)	10,3 ** (6,1; 19,3)

Отмечена тенденция к увеличению концентрации в моче ТИМП-1 у больных с повышенным уровнем альбуминурии, высокие показатели у больных с протеинурией (таб.4). Обнаружены достоверные взаимосвязи с морфологическими изменениями в почках, креатинином крови, соотношением альбумин/креатинин мочи, экскрецией α -МГ, коллагена IV типа ММП-9 и с ТИМП-2.

Мочевая экскреция ТИМП-2 увеличивалась у больных с повышенной альбуминурией, коррелируя с морфологическими параметрами, экскрецией фиброгенных факторов роста, коллагена IV типа, ММП-2.

Усиление экспрессии металлопротеиназ (ММП-9) наблюдалось у больных с нормоальбуминурией и с медленным прогрессированием ДН. Синтез ингибиторов металлопротеиназ возрастал у больных с протеинурией, а также с быстрым развитием альбуминурии и плохим гликемическим контролем.

Мочевая экскреция матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9), а также их ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2, ИАП-1) возрастает по мере увеличения выраженности нефропатии у больных СД 1 типа. Изменения экскреции матричных металлопротеиназ и их ингибиторов коррелируют с альбуминурией, мочевой экскрецией α_1 -МГ, коллагена IV типа и ТФР- β 1, а также с морфологическими параметрами почек, характеризующими развитие фиброза. Дисбаланс в системе металлопротеиназы/ингибиторы металлопротеиназ с повышением продукции ингибиторов может играть важную роль в формировании ДН. Полученные морфологические данные согласуются с результатами исследования мочевой экскреции ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 и свидетельствуют о дисбалансе между синтезом ферментов, деградирующих матрикс, и их тканевых ингибиторов при ДН. Синтез ТИМП-1 и ТИМП-2 в клубочках и канальцах почек возрастает на доклинических стадиях ДН, при плохом контроле гликемии - в первые годы и даже месяцы клинического течения заболевания. Активация экспрессии ингибиторов металлопротеиназ создает благоприятные условия для формирования гломерулярного и тубулярного фиброза и дальнейшего прогрессирования ДН.

Таким образом, в данной работе....

ВЫВОДЫ

1. Ранними признаками диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа являются: нарушение суточного профиля артериального давления с недостаточным снижением показателей в ночное время, повышение мочевой экскреции коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- β 1,

фактора некроза опухолей- α , ингибитора активатора плазминогена-1, а также соотношения тканевой ингибитор металлопротеиназ-2/матриксная металлопротеиназа-2 в моче.

2. Развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа сопровождается повышением мочевого экскреции фиброгенных факторов роста (трансформирующего фактора роста- β 1, фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов-2) при отсутствии достоверных изменений экскреции антифиброгенных факторов роста (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7).

3. Процесс фиброзирования клубочков и интерстиция почек при диабетической нефропатии характеризуется повышением продукции фиброгенных факторов роста (фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов) и снижением продукции антифиброгенных факторов роста (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7) в почках.

4. Повышение мочевого экскреции матриксных металлопротеиназ (матриксной металлопротеиназы-2, -9) и их ингибиторов (тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, -2, ингибитора активатора плазминогена-1) по мере увеличения выраженности диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа характеризуется взаимосвязью с морфологическими признаками гломерулосклероза.

5. В почках больных сахарным диабетом 1 типа определяется снижение продукции матриксных металлопротеиназ-2 и -9 и возрастание продукции их ингибиторов (тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, -2, и ингибитора активатора плазминогена-1).

6. Мочевая экскреция коллагена IV типа, α 1-микроглобулина, трансформирующего фактора роста β 1, фактора некроза опухолей- α , ингибитора активатора плазминогена-1 у больных сахарным диабетом 1 типа взаимосвязана с уровнем гликемии, суточной динамикой артериального давления и морфологическими признаками фиброза клубочков и интерстиция почек.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проведение суточного мониторирования артериального давления всем больным СД 1-го типа вне зависимости от показателей альбуминурии и длительности СД для верификации артериальной гипертензии, определения суточного профиля артериального давления.

2. Рекомендуется исследовать мочевую экскрецию коллагена IV типа, фиброгенных факторов роста, металлопротеиназ и их ингибиторов с целью ранней неинвазивной диагностики диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа.

3. При наличии показаний к пункционной биопсии почек у больных сахарным диабетом 1-го типа рекомендуется дополнять светооптическое исследование нефробиоптатов иммуногистохимическим типированием коллагена IV типа, фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов-2, матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 для оценки выраженности нефросклероза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ранняя диагностика фиброза почек у пациентов с диабетической нефропатией / Бондарь И.А., Климонтов В.В., **Парфентьева Е.М.**, Романов В.В. Надеев А.П // Материалы II межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндокринологии. - 2011. - С. 6-7.
2. **Парфентьева Е. М.** Мочевая экскреция коллагена IV типа у больных с диабетической нефропатией // Материалы II Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2011». – 2011. – С.89-90.
3. **Парфентьева Е. М.** Ранние маркеры фиброза почек при сахарном диабете // Сборник научных трудов SWorld по материалам международной научно-практической конференции «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании» - 2011. – Т. 37. – С. 68-69.

4. Бондарь И.А. Фиброгенные и антифиброгенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, **Е.М. Парфентьева** // Сибирский медицинский журнал – 2011. - № 4. –С. 10-15.
5. Бондарь И.А. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброза почек у пациентов с сахарным диабетом/ И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, **Е.М. Парфентьева** // Сахарный диабет – 2011-№4- С. 29-31.
6. Мочевая экскреция фиброгенных и антифиброгенных факторов роста: взаимосвязь с диабетической нефропатией / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, **Е.М. Парфентьева**, В.В. Романов, А.П. Надеев Терапевтический архив. – 2012. – Т84, №6. – С. 3
7. Мочевая экскреция фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных с диабетической нефропатией / **Е. М. Парфентьева**, И. А. Бондарь, В.В. Климонтов, В.В. Романов // Сборник тезисов VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012. – С. 182.
8. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы металлопротеиназ в развитии диабетической нефропатии / В.В. Климонтов, И. А. Бондарь, В.В. Романов, А. П. Надеев, **Е. М. Парфентьева** // Сборник тезисов VI всероссийского конгресса эндокринологов. – 2012. – С. 135.
9. Маркеры фиброгенеза при диабетической нефропатии: взаимосвязь с микроальбуминурией // И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, **Е. М. Парфентьева**, В.В. Романов // Труды IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» - 2012. – С.45-46.
10. **Парфентьева Е. М.** Нарушение баланса между фиброгенными и антифиброгенными факторами роста при диабетической нефропатии / Материалы III Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2012». – 2012 – С.71-72.
11. Экспрессия фиброгенных и антифиброгенных факторов роста в почках у больных сахарным диабетом 1 типа / **Е.М. Парфентьева**, В.В. Климонтов, Т.А. Агеева, А. П. Надеев // Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» - 2013 – С. 95.

12. **Парфентьева Е. М.** Суточный профиль артериального давления на ранних стадиях диабетической нефропатии // Материалы IV Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2013». – 2013 – С.99-100.
13. Urinary excretion of matrix metalloproteinases and their inhibitors is related to albuminuria and renal fibrosis in type 1 diabetic patients. Abstract / V.V. Klimontov, I. A. Bondar, A.P. Nadeev, **E.M. Parfentyeva**. Diabetologia - 2011; Vol. 54, № 1: S440.
14. Klimontov V. V. Urinary excretion of profibrotic and antifibrotic growth factors in type 1 diabetic patients with and without nephropathy / V. V. Klimontov, I. A. Bondar, **E. M. Parfentjeva** // World diabetes congress 4-8 December 2011, Abstract Book. – 2011. P -246.