

На правах рукописи

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
доктор медицинских наук

Бондарь Ирина Аркадьевна
Климонтов Вадим Валерьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой внутренних болезней)

Тов Никита Львович

доктор медицинских наук, профессор

Рагино Юлия Игоревна

(Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАМН, заведующий лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний)

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

Защита диссертации состоится «___» декабря 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 (ДН) является основной причиной инвалидизации больных сахарным диабетом (СД) 1 типа. Данные больные составляют основную часть в общей структуре заместительной почечной терапии (Мухин Н. А., 2011; Шестакова М. В., 2012).

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

В последнее время в литературе активно обсуждается влияние факторов роста, матриксных металлопротеиназ (ММП) 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) (Chen X. M., 2009; Meng N., 2013; Schlingemann R. O., 2013; Shaker O.G., 2013). Роль фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), фактора роста фибробластов (ФРФ), а также антифиброгенных факторов роста: фактора роста гепатоцитов (ФРГ) и костного морфогенетического протеина-7 (КМП-7) в развитии фиброза почек при СД 1 типа подтверждена только в экспериментальных исследованиях (Tharailkill K. M., 2007; Yang Q., 2007; Mitu G., 2008; Yeh C. H., 2009; van der Zijl N.J., 2010, Qu Y., 2012). Активность ММП, осуществляющих катаболизм экстрацеллюлярного матрикса в нормальных и патологических условиях, регулируется рядом ингибиторов, прежде всего тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) (Бобкова И. Н., 2008; Takamiya Y., 2013). Синтез данных факторов и их мочевая экскреция на ранних стадиях нефропатии у пациентов с СД 1 типа не изучена. Дисбаланс между металлопротеиназами и их ингибиторами может играть важную роль в развитии нефросклероза.

Установлено, что морфологические изменения в почках больных СД 1 типа предшествуют появлению микроальбуминурии, являющейся «золотым» стандартом в диагностике ДН. Остается актуальным поиск более чувствительных методов определения поражения почек при СД. Можно предполагать, что изменение синтеза и мочевой экскреции факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов являются ранними признаками ДН.

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

Задачи исследования

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

2. Определить интенсивность продукции в почках и мочевую экскрецию фиброгенных (трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, фактора некроза опухолей- α , фактора роста фибробластов-2) 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 преобладание суточного профиля «нон-диппер» с повышением показателей диастолического АД в ночное время. Определены ассоциации мочевой экскреции

коллагена IV типа, α_1 -микроглобулина, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, матриксной металлопротеиназы-2 с показателями клинического АД и параметрами суточного мониторирования АД.

Установлено повышение мочевой экскреции фиброгенных факторов роста (трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, 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 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 мочевой 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-9 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 соотношением альбумин/креатинин мочи, креатинином крови, скоростью клубочковой фильтрации, экскрецией коллагена IV типа и α_1 -микроглобулина). Впервые

показано, что мочевая экскреция α_1 -микроглобулина, коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, фактора некроза опухолей- α , матриксной металлопротеиназы-2, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и -2, ингибитора активатора плазминогена-1 отражают начальные этапы формирования фиброза почек при сахарном диабете 1 типа.

Практическая значимость. Показано преимущество суточного мониторирования артериального давления в сравнении с клиническим измерением в выявлении артериальной гипертензии и диагностике сердечно-сосудистой регуляции у больных сахарным диабетом 1 типа с нормальной альбуминурией.

Определены ранние маркеры фиброза почек при диабетической нефропатии: экскреция с мочой коллагена IV типа, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, фактора некроза опухолей- α , матриксной металлопротеиназы-2, ингибитора активатора плазминогена-1, соотношение тканевой ингибитор металлопротеиназ-1/матриксная металлопротеиназа-9.

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 диабетической нефропатии.

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, 48-м конгрессах Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, Лиссабон, 2011; Берлин 2012), на Всемирном диабетологическом конгрессе (IDF, Дубай, 2011), на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), на ежегодных Российских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Авиценна-2011» и «Авиценна-2012» (Новосибирск, 2011, 2012).

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

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 15 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. Обзор литературы, сбор материала, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, статистическая обработка результатов выполнены лично автором. Работа выполнена в рамках научного проекта, поддержанного грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых российских ученых (МД-5725.2010.7).

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.



Рис. 1. Дизайн исследования

В исследование было включено 136 больных СД 1 типа эндокринологического отделения Государственной Новосибирской Областной клинической больницы (ГБУЗ НСО ГНОКБ, Главный врач – Е.А. Комаровский) в возрасте от 16 до 55 лет (медиана 28 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 3 недель до 45 лет (медиана 6 лет). Среди обследованных у 69 пациентов выявлена нормальная экскреция альбумина с мочой (ЭАМ), у 50 –

микроальбуминурия, у 17 больных – протеинурия. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика больных с различным уровнем альбуминурии

Показатель	Группа 1 ЭАМ < 30 мг/сут (n = 69)	Группа 2 ЭАМ 30-299 мг/сут (n = 50)	Группа 3 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)	14,0 (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
НbA _{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-EPI)	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 группой 1; ^{*} – достоверные различия с группами 1 и 2.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включающее определение гликемического профиля, липидного спектра, гликированного гемоглобина, альбуминурии, креатинина сыворотки, осмотр глазного дна, исследование автономной и сенсорной нейропатии.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли осциллометрическим методом на аппарате «Tonoport IVa» фирмы «Marquette HELIGE» (США).

Специальные методы исследования. В утренней порции мочи методом ИФА с использованием планшеточного ридера «Bio-Rad 680» (фирма «Bio-Rad», США) и программного обеспечения «Zemfira» у 64 больных определено

содержание коллагена IV типа (Argutus Medical Ltd), α_1 -микроальбумина (Immundiagnostik AG), ТФР- β_1 (Bender MedSystem GmbH), ФНО- α (Вектор-Бест), ФРФ-2 (R&D Systems), ФРГ (Invitrogen). КМП-7 (RayBiotech), ММП-2 (R&D Systems), ММП-9 (Bender MedSystems GmbH), ТИМП-1 (Bender MedSystem GmbH), ТИМП-2 (R&D Systems), ИАП-1 (Technoclone GmbH). В качестве контроля для лабораторных исследований использованы образцы мочи 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

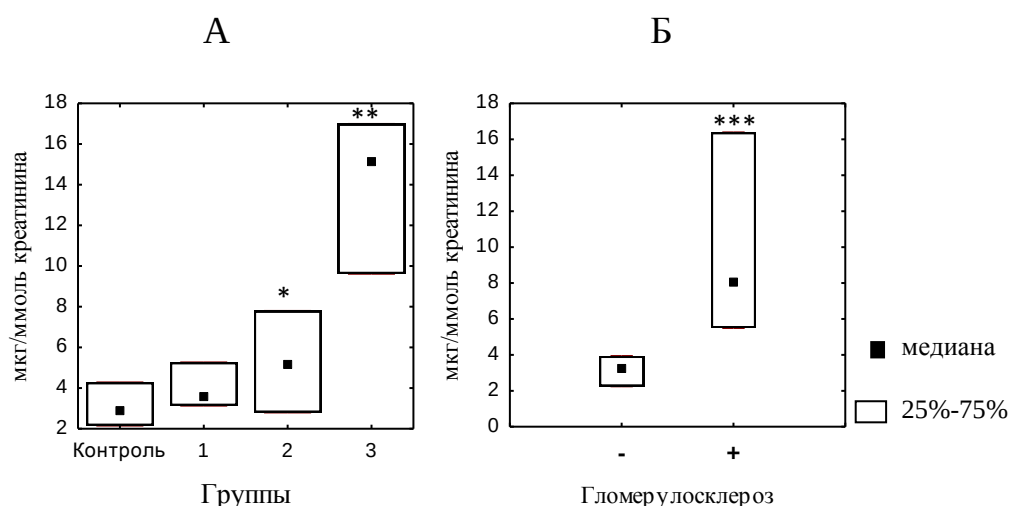
Морфологические исследования. Пункционная нефробиопсия выполнена у 22 больных, в том числе у 7 с нормоальбуминурией, у 13 – с микроальбуминурией, у 2 – с протеинурией. Для оценки выраженности изменений в почках определялось соотношение объема мезангия к объему клубочка, рассчитывали объемную плотность интерстиция в корковом веществе, толщину гломерулярной и базальной мембран (БМ). Типирование коллагена IV типа осуществляли с помощью наборов антител для иммуногистохимических исследований «Novocastra Laboratories Ltd». Типирование факторов роста осуществляли с помощью наборов козьих антител к ФНО- α , ФРФ-2, ФРГ и КМП-7 человека фирмы «R&D Systems». Для типирования ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 применяли мышинные антитела фирмы «Novocastra Laboratories Ltd» (Великобритания).

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 данных с распределением отличным от нормального использовался 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). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении СМАД выявлено преобладание профилей «нон-диппер» (с недостаточным снижением АД в ночное время) у больных с нормо- и микроальбуминурией (55 % и 64 % соответственно). Отмечено изолированное повышение диастолического АД в ночное время.

Мочевая экскреция коллагена IV типа повышалась по мере увеличения выраженности нефропатии, $p = 0,01$ (рисунок 2), прямо коррелируя с соотношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,52$; $p < 0,001$), креатинином крови ($r = 0,38$; $p = 0,005$), α_1 -МГ ($r = 0,6$; $p < 0,001$). У больных с избыточной аккумуляцией коллагена IV типа в клубочках его экскреция с мочой была достоверно выше, чем у больных с нормальной иммуногистохимической реакцией на коллаген ($p = 0,047$).

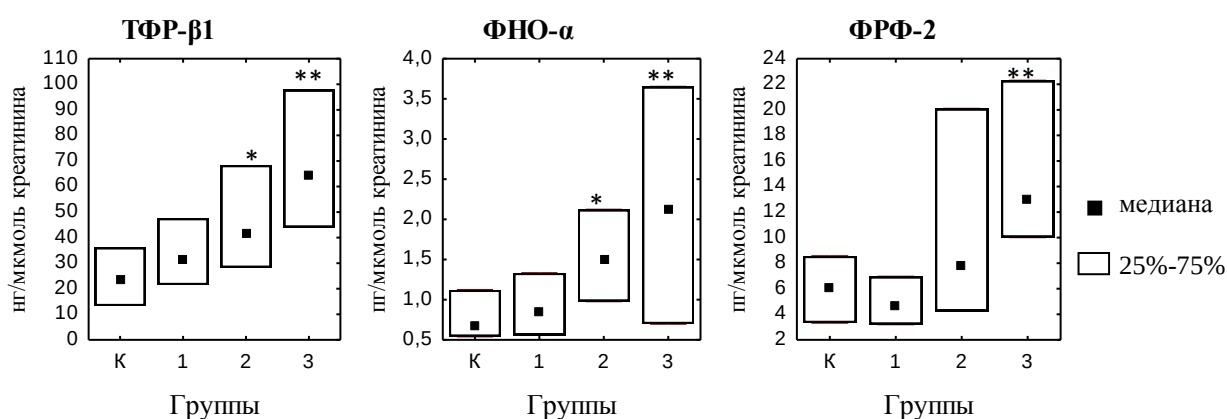


Примечание: * - достоверные различия с контролем, ** - достоверные различия с контролем, группами 1 и 2, *** - достоверные различия между группами.

Рис. 2. Мочевая экскреция коллагена IV типа у больных с различным уровнем альбуминурии (А) и у больных с нормальным (-) и избыточным (+) содержанием коллагена в клубочках (Б)

Достоверное повышение концентрации в моче α_1 -МГ наблюдалось у больных с альбуминурией в диапазоне 10-29 мг/сут ($p = 0,03$) и с протеинурией ($p < 0,001$). Определены взаимосвязи с креатинином крови ($r = 0,32$; $p = 0,01$), СКФ ($r = - 0,26$; $p = 0,048$) соотношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,56$; $p < 0,001$), а также экскрецией коллагена IV типа ($r = 0,6$; $p < 0,001$).

Как отражено на рисунке 3, мочевая экскреция фиброгенных факторов роста (ТФР- β 1, ФНО- α , ФРФ-2) возрастала по мере увеличения выраженности ДН ($p = 0,05$; $p = 0,09$; $p = 0,04$ соответственно). Увеличение мочевой экскреции ТФР- β 1 наблюдалось у больных с уровнем альбуминурии 10-29 мг/сут ($p = 0,06$), у пациентов с микроальбуминурией зафиксировано достоверное повышение экскреции ТФР- β 1 и ФНО- α в сравнении со здоровыми лицами (все $p = 0,01$). Наибольшие показатели содержания фиброгенных факторов роста в моче выявлены в группе с протеинурией, медиана экскреции ТФР- β 1, ФНО- α и ФРФ-2 в данной группе превышала контроль в 2,8 раза ($p = 0,004$), в 5,2 раза ($p = 0,04$) и в 2,1 раза ($p = 0,003$) соответственно.



Примечания: К – контроль, * – достоверные различия с контролем, ** – достоверные различия с контролем и группой 1.

Рис. 3. Мочевая экскреция фиброгенных факторов роста
у больных СД 1 типа

Выявлены корреляционные связи между мочевой экскрецией ТФР- β 1, ФНО- α , ФРФ-2 с соотношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,46$; $p < 0,001$; $r = 0,38$, $p = 0,01$ и $r = 0,43$, $p < 0,001$ соответственно), экскрецией коллагена IV типа ($r = 0,3$; $p = 0,04$; $r = 0,39$; $p = 0,04$ и $r = 0,29$; $p = 0,01$ соответственно), α_1 -МГ ($r = 0,48$; $p < 0,001$; $r = 0,38$; $p = 0,004$ и $r = 0,36$; $p = 0,002$ соответственно).

Концентрация в моче антифиброгенных факторов (ФРГ и КМП-7) достоверно не изменялась с увеличением выраженности ДН ($p > 0,2$). Не выявлено взаимосвязей экскреции антифиброгенных факторов роста с

соотношением альбумин/креатинин мочи, СКФ.

При иммуногистохимическом типировании в почках экспрессия ФНО- α наблюдалась у больных с микроальбуминурией, имеющих повышенные показатели АД, соотношения альбумин/креатинин мочи и у больного с протеинурией. Увеличение синтеза ФРФ-2 обнаружено у пациента с протеинурией. Экспрессия антифиброгенных факторов роста (КМП-7 и ФРГ) сохранялась только у больных с нормоальбуминурией и с медленным развитием ДН.

Увеличение мочевой экскреции ММП-2 отмечено у больных с альбуминурией в диапазоне 10-29 мг/сут ($p = 0,04$). У больных с микроальбуминурией отмечалось повышение концентрации ММП-9 и ИАП-1 в моче ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно) (таблица 2). Максимальные показатели ММП-2, ТИМП-1 и ИАП-1 зафиксированы в группе пациентов с протеинурией ($p < 0,001$; $p = 0,01$; $p = 0,006$ соответственно).

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

Показатель	Контроль (n = 10)	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (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)

Примечания: ** – достоверные различия с контролем, *** – достоверные различия с контролем и группой 1, ** – достоверные различия с контролем и группами 1 и 2.

Экскреция матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов коррелировала с альбуминурией, мочевой экскрецией α_1 -МГ, коллагена IV типа и ТФР- $\beta 1$, а

также с морфологическими параметрами почек, характеризующими развитие фиброза ($p < 0,05$). Выявлено повышение соотношения ТИМП-1/ММП-9 с увеличением ЭАМ ($p = 0,007$).

Снижение синтеза ММП-9 в сравнении с контролем, наряду с повышением синтеза ТИМП-1 отмечено у больных с ранним появлением микроальбуминурии, неудовлетворительным контролем гликемии, а также у больного с протеинурией. Усиление экспрессии ММП-9 наблюдалось у больных с нормоальбуминурией. Синтез ингибиторов металлопротеиназ увеличивался у больных с протеинурией, а также с быстрым развитием альбуминурии и плохим гликемическим контролем.

Среди больных с нормо- и микроальбуминурией моченая экскреция коллагена IV типа, α_1 -МГ, ТФР- $\beta 1$, ФНО- α , ИАП-1, была достоверно выше у больных с уровнем HbA1 более 7 % в сравнении с контролем ($p = 0,02$; $p = 0,01$; $p = 0,01$; $p = 0,04$; $p = 0,03$ и $p = 0,03$ соответственно). У пациентов, достигших компенсации углеводного обмена, содержание данных факторов в моче оказалось сопоставимым с показателями здоровых лиц.

При определении взаимосвязи с морфологическими изменениями почек выявлена достоверная корреляция α_1 -МГ с объемной долей интерстиция в корковом веществе ($r = 0,46$; $p = 0,04$). ТФР- $\beta 1$ с толщиной БМ проксимальных канальцев ($r = 0,43$; $p = 0,07$). ФНО- α с объемной долей интерстиция в корковом веществе ($r = 0,37$; $p = 0,1$). ФРФ-2 и толщиной БМ канальцев ($r = 0,4$; $p = 0,1$), ММП-2 с объемной долей интерстиция в корковом веществе ($r = 0,5$; $p = 0,04$), ММП-9 с толщиной БМ клубочков ($r = 0,49$; $p = 0,046$) ТИМП-1 и ТИМП-2 с объемом мезангия клубочков ($r = 0,44$; $p = 0,06$ и $r = 0,44$; $p = 0,057$ соответственно), ИАП-1 с объемной долей интерстиция в корковом веществе ($r = 0,54$; $p = 0,02$) и толщиной БМ канальцев ($r = 0,38$; $p = 0,1$).

У больных СД 1 типа с морфологическими признаками гломерулосклероза концентрация в моче фиброгенных факторов роста (ТФР- $\beta 1$, ФНО- α , ФРФ-2), матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), а также ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-2, ИАП-1) оказалась достоверно выше показателей

контрольной группы.

При анализе параметров СМАД у пациентов с микроальбуминурией на фоне гипотензивной терапии, меньшие значения экскреции коллагена IV типа, α_1 -МГ, ТФР- $\beta 1$, ММП-2 были зафиксированы у больных с нормальными показателями АД в течение суток в сравнении с пациентами, не достигшими целевых значений АД ($p = 0,02$; $p = 0,03$; $p = 0,01$; $p = 0,097$ соответственно).

Полученные данные подтверждают связь изменений синтеза и мочевой экскреции фиброгенных и антифиброгенных факторов роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с качеством контроля гликемии и параметров АД и отражают развитие начальных этапов диабетического нефросклероза.

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- $\beta 1$, фактора некроза опухолей- α , матриксной металлопротеиназы-2, ингибитора активатора плазминогена-1, а также соотношения тканевой ингибитор металлопротеиназ-1/матриксная металлопротеиназа-9 в моче.

2. Развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа сопровождается повышением мочевой экскреции фиброгенных факторов роста (трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, 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-2) и снижением продукции антифиброгенных факторов роста (фактора роста гепатоцитов, костного морфогенетического протеина-7) в почках.

4. Повышение мочевой 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, и -2).

6. Мочевая экскреция коллагена IV типа, α_1 -микроглобулина, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, 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. Рекомендуется проведение суточного мониторингирования артериального давления больным сахарным диабетом 1 типа с нормальной экскрецией альбумина с мочой для ранней диагностики артериальной гипертензии и оценки суточного профиля артериального давления.

2. Целесообразно исследовать мочевую экскрецию коллагена IV типа, фиброгенных факторов роста (ТФР- $\beta 1$, ФНО- α), матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (ММП-2, ИАП-1), соотношения ТИМП-1/ММП-9 с целью оценки процесса фиброзирования почек у больных сахарным диабетом 1 типа.

3. Выявленные взаимосвязи мочевой экскреции фиброгенных факторов роста, металлопротеиназ и их ингибиторов с показателями артериального давления и уровнем гликемии подчеркивают необходимость достижения целевых значений артериального давления и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 1 типа для предотвращения инициации и прогрессирования нефропатии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброза почек у пациентов с сахарным диабетом / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, **Е. М. Парфентьева**, В. В. Романов, А. П. Надеев // **Сахарный диабет.** – 2011. – № 4. – С. 29-31.
3. 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. 36-40.
4. Ранняя диагностика фиброза почек у пациентов с диабетической нефропатией / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, **Е. М. Парфентьева**, В. В. Романов, А. П. Надеев // Актуальные вопросы эндокринологии : Материалы II межрегиональной конференции с международным участием. – Томск, 2011. – С.6-7.
5. **Парфентьева Е. М.** Мочевая экскреция коллагена IV типа у больных с диабетической нефропатией / **Е. М. Парфентьева** // Авиценна-2011 : Материалы II Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2011. – С.89-90.
6. **Парфентьева Е. М.** Ранние маркеры фиброза почек при сахарном диабете / **Е. М. Парфентьева** // Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании : Сборник научных трудов SWorld по материалам международной научно-практической конференции. – Одесса, 2011. – Т. 37. – С. 68-69.
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. – Москва, 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. – Москва, 2012. – С. 135.

9. Маркеры фиброгенеза при диабетической нефропатии: взаимосвязь с микроальбуминурией // И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, **Е. М. Парфентьева**, В. В. Романов // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : Труды IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2012. – С.45-46.

10. **Парфентьева Е. М.** Нарушение баланса между фиброгенными и антифиброгенными факторами роста при диабетической нефропатии / **Е. М. Парфентьева** // Авиценна-2012 : Материалы III Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2012 – С.71-72.

11. Экспрессия фиброгенных и антифиброгенных факторов роста в почках у больных сахарным диабетом 1 типа / И. А. Бондарь, **Е. М. Парфентьева**, В. В. Климонтов, Т. А. Агеева, А. П. Надеев // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий : Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2013. – С. 95.

12. **Парфентьева Е. М.** Суточный профиль артериального давления на ранних стадиях диабетической нефропатии / **Е. М. Парфентьева** // Авиценна-2013 : Материалы IV Российской (итоговой) научно-практической конкурсно-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 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. Parfentyeva** // World Diabetes Congress, Abstract Book. – 2011. P. 246.

15. Activation of CD40/CD40 ligand system is associated with nephropathy in type 1 diabetic patients / V. V. Klimontov, I. A. Bondar, **E. M. Parfentyeva**, V.V. Romanov A. P. Nadeev // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. S463.