

Особливості патогенезу та лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії (огляд літератури та власні дані)

Т.С. Цимбал

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді літератури висвітлено сучасні погляди на патогенетичні механізми формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Продемонстровано етапність тубулоінтерстиціального фіброзу нирки і роль трансформуючого фактора росту- β_1 у цьому процесі.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, трансформуючий фактор росту- β_1 .

Діабетична нефропатія (ДН) – одне з найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1 та 2 типу. Якщо її вчасно не діагностувати і не лікувати, патологія невпинно прогресує і врешті-решт призводить до незворотних наслідків – хронічної хвороби нирок (ХХН) [1], яка з часом переходить у хронічну ниркову недостатність. ХХН потребує на термінальних стадіях дорогих екстракорпоральних методів лікування (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, трансплантація нирки) [1, 2].

Як засвідчує статистика, ХХН складає 10% у загальній популяції і має тенденцію до збільшення на 5-8% кожен рік [2, 3]. У світі на замісній нирковій терапії перебувають майже 1,6 млн людей, і ця цифра кожні 7-10 років подвоюватиметься [1-3]. Прогресуючий перебіг

та незворотність виражених стадій діабетичної нефропатії спонукає наукову спільноту до пошуку нових маркерів ранньої діагностики доклінічних стадій ДН, тим самим поліпшуючи підхід до профілактики та лікування.

Спочатку це ускладнення ЦД мало назву синдрому Кіммельстіла-Вілсона, на честь двох патологоанатомів Пауля Кіммельстіла і Кліффорда Вілсона, які в 1936 р. описали вузликове склеротичне ураження клубочків нирок в осіб, хворих на ЦД. Діабетичний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз, синдром Кіммельстіла-Вілсона – ці всі назви нині об'єднані в одну – діабетична нефропатія. Кіммельстіл та Вілсон вважали, що ураження нирок при ЦД становить собою склероз ниркових клубочків, який має вузликовий або дифузний характер. На той час ураження судин клубочків вважалось первинним у розвитку ДН, а зміни в інтерстиції – вторинними, як наслідок протеїнурії [4].

Дослідження останніх 10-15 років внесли суттєві зміни до теорії патогенезу ДН. У 1968 р.

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

ОГЛЯДИ

I. Ridson та в 1970 р. L. Schainuk запідозрили, що зниження функції нирок корелює, у першу чергу, зі змінами в інтерстиції, а не зі змінами в клубочках. Але тільки експериментальні роботи N. Marcussen у 1990 р. довели цей факт. Автор дослідив на серії секційних зрізів ниркову тканину, уражену тубулоінтерстиціальним фіброзом, і довів, що зниження клубочкової фільтрації прямо корелює зі змінами в інтерстиції і кількістю атубулярних клубочків [5-8].

Висновком сучасних досліджень стало те, що патоморфологічною основою зміни в нирках при нефропатіях і нирковій недостатності є тубулоінтерстиціальний фіброз (ТІФ). Морфологічна картина ТІФ – це зміни в інтерстиції та каналцях нирок у вигляді клітинної інфільтрації, накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу (колагену, фібронектину, ламініну), розростання та склерозу інтерстицію, а в каналцях – гіаліново-гідропічна дистрофія каналцевого епітелію, що в подальшому незворотно призводить до апоптозу тубулярних клітин, атрофії каналців та втрати перитубулярних капілярів [7, 8].

Формування ТІФ можна розділити на 3 стадії: перша стадія апірогенного запалення – інфільтрація ниркового інтерстицію клітинами запалення, друга – інтерстиціального фіброзу, третя – формування тубулярної атрофії.

Дослідженнями останніх років було доведено, що в патогенезі ДН бере участь ціла низка цитокінів і факторів росту, які ще 10-15 років тому не були відомі. Увага науковців прикута до цих молекул, тому що вони з'являються на доклінічних стадіях нефропатії і можуть змінити підходи до лікування цього ускладнення в майбутньому.

Найрозповсюдженішим і найвідомішим тестом на наявність змін у нирках є мікроальбумінурія (МАУ). Цей маркер з'являється в сечі хворих на клінічних стадіях нефропатії, коли склерозовано 20-25% нефронів.

Пусковий механізм ДН – гіперглікемія, яка впливає на ендотелій капілярів клубочків безпосередньо та опосередковано (поліоловий шлях метаболізму глюкози, неферментне глікозилювання білків ниркової тканини). За тривалої дії гіперглікемії на ендотелій молекули глюкози проникають в ендотеліоцити, порушують їхню функцію і як наслідок виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД).

У відповідь на пошкоджуючий чинник на першій стадії формування ТІФ до інтерстицію нирки у великій кількості надходять

клітини запалення (макрофаги/моноцити та Т-лімфоцити) [9-12]. Саме в інтерстиції нирки, а не в клубочках на допротеїнуричних стадіях ДН з'являється велика кількість макрофагів [13-15]. Вони є джерелом цитокінів запалення та факторів росту: інтерлейкінів-1, 6 та 10, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), фактора росту фібробластів (ФРФ), тромбоцитарного фактора росту (ТцФР), епітеліального фактора росту (ЕФР), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС). Ці цитокіни та фактори росту стимулюють утворення клітин запалення ще у більшій кількості, створюючи замкнене коло [16-18].

Останніми роками обговорюється роль хронічного запалення і прозапальних цитокінів у розвитку ДН. Виділені в першій стадії клітинами запалення інтерлейкіни-1, 6 і 10 та TNF- α спонукають тубулярні клітини до синтезу молекул міжклітинної адгезії – хемокінів [19-22]. Це пептиди з малою молекулярною масою, що мають властивості хемоатрактанта. До них відносяться моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) та RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted). MCP-1 здатний провокувати міграцію мононуклеарних клітин до вогнища запалення і формування запального інфільтрату з моноцитів і лімфоцитів в інтерстиції нирки [23-26]. Також вони діють на інтерстиціальні фібробласти, які знаходяться в інтерстиції нирки у невеликій кількості. Їх з часом стає більше, тому що епітеліальні клітини піддаються трансформації у фібробласти. Ті, в свою чергу, трансформуються в міофібробласти, які відповідають за синтез трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) [26,27].

Дослідженню MCP-1 присвячено небагато робіт. Екскрецію цього хемокіну в сечі хворих на ЦД вивчав T. Wada, який довів, що рівень MCP-1 в сечі був підвищеним у хворих з прогресуючими формами захворювань нирок і корелював зі ступенем мезангіальної проліферації і змінами в інтерстиції. Активізація цього фактора відіграє важливу роль у формуванні і прогресуванні тубулоінтерстиціального ушкодження, як при запальному характері нефропатії, так і при незапальному, наприклад, ДН [23,24]. Макрофаги, що відповідають за синтез MCP-1, накопичуються в інтерстиції нирки, а не в клубочку, і ця макрофагальна інфільтрація взаємопов'язана з нефросклерозом і зниженням функції нирки [28-32].

Впливати на синтез MCP-1 спроможна ціла

низка лікарських засобів – кортикостероїдів, цитостатиків (циклоспорин), інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів до ангіотензину [33-38].

Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) – це профібротичний цитокін, назва якого походить від здатності стимулювати ріст і трансформацію клітин *in vitro*, був виділений з тромбоцитів у 90-х роках. За нормальних умов цей цитокін відповідає за стан клітинної проліферації та диференціації, апоптоз, імунну відповідь і відіграє важливу роль у процесі регенерації уражених тканин та грануляції ран [39-42]. Відомі 3 його ізоформи – TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 , які абсолютно ідентичні між собою. Найбільш вивчена ізоформа TGF- β_1 , вона складається з 391 амінокислотного залишку, яка під впливом протеолізу розщеплюється на активний пептидний фрагмент TGF- β та 112-амінокислотну субодиницю TGF- β_1 . Є три типи специфічних афінних рецепторів до цього цитокіну (тип 1, 2, 3), які знайдено на багатьох клітинах. Передача сигналу відбувається без каскадної реакції всередині клітини шляхом прямого зв'язування з білковою структурою [43]. Цей профібротичний цитокін синтезується майже всіма типами клітин – лейкоцитами, мононуклеарами, а також тромбоцитами. Ціла низка цитокінів (ендотелін-1, інсуліноподібний фактор росту, тромбоксан, фактор активації тромбоцитів), а також ангіотензин-2, глюкоза, тромбін, передсердний натрійдіуретичний гормон здатні стимулювати синтез TGF- β_1 [44].

I.V. McKittrick довів цей факт на гризунах з індукованим ЦД. К.М. Thraillkill також виявив кореляцію між MMP у сечі та наявністю гіперфільтрації та МАУ в пацієнтів, хворих на ЦД 1 типу. А в роботі A. Laihio було показано, що активність MMP була вірогідно вищою у хворих на ЦД типу 1 з ДН, ніж у здорових людей без ЦД [45,46].

З метою вивчення TGF- β було виконано дослідження з багаторазового його введення експериментальним тваринам, яке спричинило розвиток фіброзу нирок, печінки та появи фіброзу в місцях ін'єкцій. Постійне введення TGF- β призводило до ТІФ у нирках щурів. При введенні лабораторним тваринам антитіл до TGF- β або протеїнгліканів відбувається зниження синтезу колагену і зменшення розростання матриксу [47].

Провідна роль TGF- β у формуванні ТІФ була доведена багатьма дослідженнями. Російськими вченими було визначено достовірно високий рівень TGF- β у сечі дітей із вираже-

ними змінами в тубулоінтерстиції нирок (ТІФ уражено більше 2/3 об'єму кіркової речовини), але в дітей із незначними тубулоінтерстиціальними змінами рівень TGF- β у сечі достовірно не відрізнявся від нормального. D.S. Goumenos і співавт. довели, що екскреція TGF- β з сечею у хворих з масивною протеїнурією була вищою, ніж у хворих без протеїнурії порівняно зі здоровими особами. Також E. Nonkanen і співавт. виявили високі рівні цього профібротичного цитокіну в сечі хворих з мембранозною нефропатією, і цей показник корелював зі ступенем запальної інфільтрації та ступенем інтерстиціального склерозу, але у хворих з іншими типами нефропатій рівень TGF- β у сечі не відрізнявся від рівня в здорових осіб.

На другій стадії формування ТІФ відбувається розростання інтерстицію за рахунок неконтрольованого синтезу колагену міофібробластами. Колаген – це основна структурна одиниця позаклітинного матриксу. Накопичення колагену і зростання об'єму екстрацелюлярного матриксу призводить до збільшення простору між тубулярними клітинами і капілярами та до зростання ішемії в каналцях, яка вже має місце в нирці завдяки вазоконстрикції, спровокованої ендотеліном-1 (ЕТ-1).

Існує 28 видів колагену, але 90% його представлено колагеном 1-го, 2-го, 3-го і 4-го типів. В експериментальних роботах I.A. Bondary показано накопичення колагену 4 типу ще на доклінічних стадіях ДН у мишей з індукованим ЦД. P. Rossing та P. Sthaneshwar виявили збільшену кількість колагену 4 типу в сечі пацієнтів, хворих на ЦД, порівняно з пацієнтами без ЦД [48-51]. M. Morsta встановив, що високий рівень секреції колагену 4 типу призводить до значно швидшого зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Рівень колагену 4 типу в сечі хворих на ЦД поступово зростає й корелює зі стадією ДН. За даними деяких досліджень, рівень колагену 4 типу був підвищений у 58% хворих на ЦД з МАУ і в 65% хворих на ЦД з макроальбумінурією. Деякі автори стверджують, що колаген у сечі є якіснішим, більш раннім, чутливішим і специфічнішим маркером розвитку ДН, ніж МАУ, оскільки МАУ може бути підвищеною й при інших захворюваннях, наприклад при захворюваннях серцево-судинної системи. Колаген 4 типу в сечі є характерним маркером розвитку ТІФ у нирках, що є специфічним лише для нефропатії діабетичного походження.

Окрім ефекту підвищення синтезу колагену, TGF- β може стимулювати продукцію ка-

ОГЛЯДИ

нальцевим епітелієм фактора росту сполучної тканини (ФРСТ). Це профіброгенний фактор і він також бере участь у синтезі компонентів матриксу – колагену, фібронектину [52, 53].

У патогенезі ДН, окрім цитокінів і факторів росту, велике значення відіграють клітини нирки. Ендотеліоцити, що вистеляють судини, мають здатність синтезувати не тільки гормони, але й глікопротеїн фібронектин, який входить до складу екстрацелюлярного матриксу.

Проксимальні каналці нирки вистелені тубулярними епітеліальними клітинами, які під впливом фактора ушкодження, гіперглікемії мають здатність виділяти, окрім хемокінів і факторів росту, гормони ЕТ-1 і ангіотензин-2 (АТ-2) [54-56].

ЕТ-1 відіграє важливу роль у гемодинаміці нирок. Йому притаманний сильний вазоконстрикторний ефект, який викликає звуження виносної артерії, зниження ниркового кровотоку, що супроводжується зниженням ШКФ. Окрім цього, ЕТ-1 регулює проліферацію мезангіальних клітин, клітин ниркових каналців і фібробластів. ЕТ-1 стимулює фібробластну проліферацію і, як наслідок, гіперсинтез екстрацелюлярного матриксу.

АТ-2 – компонент ренін-ангіотензинової системи (РАС), який продукується в різних органах – нирках, серці, судинній стінці. Йому властивий гемодинамічний ефект, який полягає в моделюванні тонузу приносної і виносної ниркової артерії. Також йому притаманний негемодинамічний ефект – підвищення синтезу TGF- β міофібробластами в нирковому інтерстиції, синтез тубулярними клітинами компонента матриксу – фібронектину. АТ-2 підсилює апоптоз клітин каналців та інтерстицію. До негемодинамічного ефекту АТ-2 належить також його здатність підсилювати оксидативний стрес внаслідок катаболізму оксиду азоту (NO) [55, 56].

До розвитку і прогресування ДН залучено дуже багато чинників. Значну увагу приділяють протеїнуриї та артеріальній гіпертензії [57, 58]. У 1986 р. Т. Bertani запропонував теорію, суть якої в тому, що велика втрата білка організмом внаслідок протеїнуриї призводить до хронічної обструкції каналців білковими циліндрами і спричиняє атрофію відділів, що розташовані вище і нижче. Ще одна теорія стверджує те, що масивна протеїнурія призводить до великої реабсорбції білка тубуло-інтерстиціальними клітинами і, як наслідок, – до збільшення в тубулярній рідині факторів росту TGF- β та ІФА-1, які запускають синтез

компонентів матриксу в каналцях. Фактори росту стимулюють синтез тубулярними клітинами хемокінів MCP-1 та RANTES. На сьогодні найбільшої популярності набула теорія, що була запропонована в 1986 р. Т. Bertani та G. Remuzzi. Сутність її полягає в тому, що профільтовані молекули білка тягнуть за собою макромолекули (ліпіди, компоненти комплексу С3а та С5а), викликають активізацію проксимальних тубулярних клітин для синтезу MCP-1, ендотеліну-1, ангіотензину-2. Багатьма клінічними дослідженнями доведено, що в пацієнтів з високим рівнем протеїнуриї, незалежно від причини хвороби, прогресування і зниження ШКФ відбувається швидше. У 1995 р. А.В. Magil вперше довів наявність прямої кореляції між рівнем протеїнуриї і рівнем інфільтрації інтерстицію клітинами запалення.

Аналіз літературних даних щодо патогенезу ДН дає можливість оцінити роль факторів росту, хемокінів, цитокінів та деяких гормонів формування ТІФ, яке у хворих на ЦД відбувається з перших днів гіперглікемії ще до появи МАУ.

Визначення чинників, що беруть активну участь у формуванні ТІФ, може бути використано для ранньої діагностики ДН. З цією метою можна використовувати, наприклад, екскрецію з сечею колагену 4 типу, TGF- β , MCP-1, RANTES [34].

При вивченні основних концепцій розвитку та прогресування ХХН стало очевидним те, що провідне місце в патогенезі ДН належить профібротичному цитокіну TGF- β . Саме він є одним з основних активаторів фіброгенезу в нирці. Тому з терапевтичної точки зору для припинення прогресування ДН необхідні методи, які зможуть пригнітити активність TGF- β [59]. У цьому напрямку проведено багато досліджень на лабораторних тваринах. Але розвиток ХХН у людей є набагато складнішим процесом, ніж у тварин. Введення протеогліканів лабораторним щурам пригнічувало активність цього профібротичного цитокіну такою ж мірою, як і введення нейтралізуючих антитіл до TGF- β .

Було запропоновано блокувати активність за допомогою речовин, які є його антагоністами. Серед них відомим є кістковий морфогенний протеїн 7 (bone morphogenic protein 7 – BMP 7) [59]. В організмі людини він секретується подоцитами клубочків і проксимальними каналцями нирок. При ЦД синтез цієї речовини знижений. Дослід з його застосуванням на трансгенних мишах продовжувався протягом 1 року. Мишам вводили фосфоенол-

піруваткарбоксілазу, яка стимулювала BMP 7 у подоцитах клубочків і проксимальних канальцях цих тварин. Через рік у тварин зменшилась протеїнурія, загальмувався розвиток гломерулярного фіброзу і ТІФ, зменшився синтез колагену фібронектину [59].

Відомий ще один агент з якостями блокатора TGF- β – це фактор росту гепатоцитів (HGF). При його використанні на моделях хронічної аллотрансплантатної нефропатії було зафіксовано зниження запальної реакції, інтерстиціальних і тубулярних ушкоджень, експресії маркерів фіброзу. При використанні HGF було досягнуто затримки розвитку ниркового фіброзу [59].

Траніласт – це також антифібротичний препарат, здатний стримувати активність TGF- β . Протягом 1 року хворі з ДН отримували цей препарат, після чого в них було зафіксовано зниження екскреції колагену 4 типу і альбуміну з сечею [59].

При використанні моноклональних антитіл проти TGF- β_1 D11 зменшувалася експресія TGF- β , а також макрофагальна інфільтрація, фіброзні зміни і гальмувався розвиток ДН [59].

Нейтралізувати профібротичний ефект можна за допомогою інгібіторів рецепторів до фактора росту тирозинкінази, а також за допомогою виключення гена TGF- β . Введення препарату Іманінібу, блокатора рецепторів до тромбоцитарного фактора росту, трансгенним щурам поліпшувало функцію нирок, зменшувало протеїнурію, поліпшувало стан подоцитів й інтерстиціальних канальців, а також зменшувало кількість макрофагів в інфільтрації й інтерстиціальній матрикс [59].

Заслуговеє на увагу інгібіція внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналу. Протеїнкіназа С (PKC) – це сигналізатор, що бере участь у проліферації, гіпертрофії й апоптозі. У досліджах на мишах, у яких була пригнічена PKC, не розвивався фіброз нирки і вони не мали ризику розвитку ДН.

Активация факторів деградації екстрацелюлярного матриксу металопротеаз (ММР) призводить до руйнування колагену в інтерстиції нирки. При формуванні ДН ММР перебувають у пригніченому стані. На експериментальних моделях було доведено правильність цієї тактики, але важливо розпочати її в потрібний момент. Так, застосування цього способу до появи протеїнурії призвело до попередження розвитку ТІФ і подовження тривалості життя. Але застосування цього методу за існуючої протеїнурії призшило перебіг ХХН і летальний результат.

Одним із рецепторів колагену є DDR1 (discoidin domain receptor 1). В експерименті на мишах двох видів (з нормальною кількістю цих рецепторів і з їх дефіцитом) при введенні AT-2 у першій групі тварин спостерігався розвиток гіпертензії, протеїнурії і ТІФ. Водночас у другій групі мишей таких змін виявлено не було.

Альдостерон відомий як профіброгенний агент, який стимулює фіброз міокарда за серцево-судинної недостатності. Роль його при ДН вивчена недостатньо. Блокатор альдостерону спіронолактон вводили щурам з модифікованим ЦД, що сприяло зменшенню ТІФ і прогресуванню ниркової недостатності.

Вищеназвані маркери розвитку ТІФ з'являються на доклінічних стадіях ДН. У майбутньому їх визначення можна буде використовувати як неінвазивні методи діагностики ранніх стадій ДН. Але всі дослідження були виконані в експерименті на піддослідних тваринах. Отже, завданням наступних клінічних багатоцентрових досліджень з участю пацієнтів є довести діагностичну цінність описаних факторів і ефективність цих препаратів.

На сьогодні першочерговим у попередженні прогресування ДН є підтримка нормоглікемії в пацієнтів, хворих на ЦД 1 і 2 типу. Клінічно доведеним патогенетичним лікуванням ДН вважаються препарати групи інгібіторів АПФ або блокатори рецепторів AT-2. Ці групи препаратів здатні впливати на формування ТІФ у нирках, оскільки AT-2 бере безпосередню участь у синтезі TGF- β .

У клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» виконано дослідження, метою якого було дослідити роль TGF- β_1 в патогенезі ДН, а також обґрунтувати ефективність застосування комбінованої нефропротекторної терапії (препарату гепарансульфату, сулодексиду та препаратів групи інгібіторів АПФ) у хворих на ЦД 1 типу з ДН.

Наші дослідження показали, що концентрація TGF- β_1 у сироватці крові хворих залежала від стадії ДН і зростала з прогресуванням цього ускладнення. Отримані результати узгоджуються з результатами досліджень іноземних учених, які також зазначили позитивний ефект такої терапії.

Після курсу комбінованої патогенетичної терапії ми зафіксували достовірне зниження рівня профібротичного цитокіну TGF- β_1 в сироватці крові хворих на ЦД 1 типу з ДН 3 ст., що була діагностована вперше, до нормального рівня. Зроблено висновок, що для закріплення результату

ОГЛЯДИ

і підтримання показників на досягнутому рівні курс лікування для хворих на ЦД 1 типу з ДН 3 ст. необхідно проводити двічі на рік.

Список використаної літератури

1. Coresh J., Astor B.S., Greene T., Yknoyan G. Prevalence of chronic kidney disease and decreased function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 1-12.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evolution, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 1, 1-39.
3. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Есаян А. М. и др. Профилактический подход к современной нефрологии // *Нефрология.* 2004, 3, 7-14. (Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M. et al. Preventive approach to contemporary nephrology // *Nephrology.* 2001, N 3, 7-14).
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению // *Сахарный диабет.* 2008, 2, 11-15. (Bondar I.A., Klimontov V.V. Tubulointerstitial fibrosis at diabetic nephropathy: mechanisms of development and approaches to treatment // *Diabetes mellitus.* 2008, N 2, 11-15).
5. Marcussen N. Atubular glomeruli in cisplatin-induced chronic interstitial nephropathy // *APMIS.* 1990, 98, 1080-1097.
6. Marcussen N. Tubulointerstitial damage leads to atubular glomeruli: significance and possible role in progress // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 1, 74-75.
7. Okon K. Tubulointerstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance // *Pol. J. Pathol.* 2003, 54, 3-13.
8. Семидотская М.Д., Перерва Л.А. Диабетическая нефропатия: патогенез, клиника, прогноз // *Международный медицинский журнал.* 2004, 4, 99-102. (Semidotskaya M.D., Pererva L.A. Diabetic nephropathy: pathogenesis, clinics, prognosis // *Int. Med. J.* 2004, 4, 99-102).
9. Segerer S., Nelson P., Schlondorff D. Receptors and renal disease: from basic pathophysiologic and therapeutic studies // *J. Am. Nephrol.* 2000, 11, 152-176.
10. Chow F., Ozols E., Nicolai-Paterson D.J. et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressed renal injury // *Kidney Int.* 2004, 65, 116-128.
11. Kelly D.J., Chanty A., Gow R.M. et al. Protein kinase inhibition, osteopontin expression, macrophage recruitment and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1654-1660.
12. Klimontov V.V., Bondar I.A., Nadeev A.P. Increased urinary excretion of proinflammatory cytokines is associated with renal structural changes in type 1 diabetic patients // *Diabetologia.* 2007, 50, Suppl. 1, S467.
13. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 2000, 49, 466-475.
14. Mezzano S., Aros C., Droguett A. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2505-2512.
15. Harther A., Veelken R., Wittman M. et al. Effects of diabetes and hypertension on macrophage infiltration and matrix expansion in the rat kidney // *BMC Nephrol.* 2005, 6, 1-6.
16. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза // *Нефрология и диализ.* 2005, 2, 10-20. (Paunova S.S. Pathogenetic background of nephrosclerosis // *Nephrology and Dialysis.* 2005, 2, 10-20).
17. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) у больных ХГН как метод оценки процессов фиброгенеза в почке // *Клиническая нефрология.* 2010, 3, 51-55. (Chebotaryova N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) determination in patients with CGN as a method of estimation of fibrogenesis processes in kidney // *Clinical Nephrology.* 2010, 3, 51-55).
18. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // *Нефрология.* 2006, 10, 45-55. (Bobkova I.N., Chebotaryova N.V., Kozlovskaya L.V. et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) determination – non-invasive method of estimation of tubulointerstitial fibrosis at chronic glomerulonephritis // *Nephrology.* 2006, 10, 45-55).
19. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Экскреция инсулиноподобного фактора роста-1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией // *Проблемы эндокринологии.* 2007, 53, 3-7. (Bondar I.A., Klimontov V.V. Excretion of insulin-like growth factor-1 and endothelial growth factor in patients with type 1 diabetes and nephropathy // *Problems of Endocrinology.* 2007, 53, 3-7).
20. Ушакова Ю.В. Ранняя диагностика диабетического поражения почек у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург: ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 2010. 27 с. (Ushakova Yu.N. Early diagnostics of diabetic kidney lesion in children. Synopsis of dissertation for the obtaining of a scientific degree of Doctor of Medicine. Orenburg: "Orenburg State Medical Academy, Federal Agency of Public Health and Social Development". 2010. 27 p.).
21. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // *Терапевтический*

- архив. 2007, 79, 10-16. (Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. et al. Clinical significance of determination of urine endothelial dysfunction markers and angiogenesis factors in estimation of tubulointerstitial fibrosis at chronic glomerulonephritis // Therapeutic Archive. 2007, 79, 10-16).
22. Yokoyama H., Wada T., Furuichi K. Urinary levels chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy // J. Leukocytes. 2010, 63, 493-499.
 23. Viedt C., Dechend R., Fei J. et al. MCP-1 induces inflammatory activation cell tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor kB and activating protein // Soc. Nephrol. 2002, 13, 1534-1547.
 24. Viedt C., Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply monocytes? // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 2043-2047.
 25. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П. Сывороточный уровень и почечная экскреция молекул межклеточной адгезии ICAM-1 у больных с диабетической нефропатией // Сахарный диабет. 2007, 3, 65-75. (Bondar I.A., Klimontov V.V., Nadev A.P. Serum level and renal excretion of intercellular adhesion molecules ICAM-1 in patients with diabetic nephropathy // Diabetes mellitus. 2007, 3, 65-75).
 26. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек // Нефрология и диализ. 2006, 1, 26-35. (Chebotaryova N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. Molecular mechanisms of interstitial fibrosis at progressive kidney diseases // Nephrology and Dialysis. 2006, 1, 26-35).
 27. Chow F.Y., Nolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice // Kidney Int. 2006, 69, 73-80.
 28. Cheng J., Diaz Encarnacion M.M., Warner G.M. et al. TGF- β 1 stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells through a phosphodiesterase isoenzyme 4-dependent process // Am. J. Physiol. 2005, 289, 959-970.
 29. Guinti S., Punach S., Arnaldi L. et al. The MCP-1/CCR2 system has direct proinflammatory in human mesangial cells // Kidney Int. 2006, 69, 856-863.
 30. Chow F.Y., Nolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency in protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice // J. Am. Nephrol. 2005, 16, 1711-1722.
 31. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Мочевая экскреция моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β ₁ (TGF- β ₁) как индикатор прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. архив. 2006, 78, 9-14. (Bobkova I.N., Chebotaryova N.V., Kozlovskaya L.V. et al. Urinal excretion of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor (TGF- β ₁) as indicator of the chronic glomerulonephritis progression // Ther. Archive. 2006, 78, 9-14).
 32. Tam F.W., Sanders J.S., George A. et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is marker of active renal vasculitis // Nephrol. Dial. Transplant. 2004, 19, 2761-2768.
 33. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003. (Pal'tsev M.A., Ivanov A.A., Severin S.E. Intercellular interactions. Moscow: Meditsina, 2003).
 34. Marisa C., Lucci I., Giuno C. et al. MCP-1 and MTP-2 expression and production in BB diabetic rat: effect of chronic hypoxia // Mol. Cell. Biochem. 2005, 276, 105-111.
 35. Earley K.S., Zehnder D., Quinkler M. et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease // Kidney Int. 2006, 69, 1189-1197.
 36. Ina K., Kitamura H., Tatsukava S. et al. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy // Electron Microsc. 2002, 35, 87-95.
 37. Oldfield M.D., Bach L.A., Forbes J.M. et al. Advanced glycation end products cause epithelial-mesenchymal transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) // J. Clin. Invest. 2001, 108, 1853-1863.
 38. Biswas S.K., Lopes de Faria J.B. Hypertension induces oxidative stress but not macrophage infiltration in the kidney in the early stage of experimental diabetes mellitus // Am. J. Nephrol. 2006, 26, 415-422.
 39. Першина Е.С. Трансформирующий фактор роста- β ₁ у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом типа 2 и без него в динамике комбинированной терапии // Укр. тер. журн. 2010, 3, 75-80. (Pershina E.S. The transforming growth factor- β ₁ in patients with essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in the dynamics of combined therapy // Ukr. Therapeutic J. 2010, 3, 75-80).
 40. Кармышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. и др. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения // Нефрология и диализ. 2002, 4, 255-259. (Karmysheva N.N., Chumakova O.V., Kucherenko A.G. et al. Intercellular interactions in the pathogenesis of tubulointerstitial lesion // Nephrology and Dialysis. 2001, 4, 255-259).
 41. Goumenos D.S., Tsakas S., Nabas A. M. et al. // TGF- β ₁ in kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 2145-2152.
 42. Kobayashi T., Inoue T., Okada H. et al. Connective tissue growth factor- β ₁ mediates the profibrotic effects of transforming growth factor- β ₁ produced by tubular epithelial cells in response to high glucose // Clin. Exp. Nephrol. 2005, 9, 114-121.
 43. Wang S., Deenichilo M., Brubaker C. et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy // Kidney Int. 2001, 60, 96-105.
 44. Qi W., Twigg S., Chen X. et al. Integrated actions of transforming growth factor-beta1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005, 288, 800-809.
 45. McKittrick I.B., Bogaert Y., Nadeau K. et al. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2011, 30, 1326-1333.
 46. Thrall K.M., Bunn R.C., Moreau C.S. et al. Matrix metalloproteinase-2 dysregulation in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2007, 30, 2321-2326.

ОГЛЯДИ

47. Боднар А.И., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии // Клиническая нефрология. 2010, 2, 60-65. (Bodnar A.I., Klimontov V.V. Early markers of the diabetic nephropathy // Clinical Nephrology. 2010, 2, 60-65).
48. Sthaneshwar P., Chan S.P. Urinary type 4 collagen in diabetes mellitus // Malays J. Pathol. 2010, 32, 43-74.
49. Morita M., Uchigata Y., Hanai K. et al. Association of urinary type 4 collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes // Am. J. Kidney Dis. 2011, 58, 975-920.
50. Cawood T.J., Bashir M., Brady J. et al. Urinary type 4 collagen and ttGST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes – a pilot study // Am. J. Nephrol. 2010, 32, 219-225.
51. Hwang M., Kim H.J., Noh H.J. et al. TGF- β_1 si RNA suppresses the tubulointerstitial fibrosis in the kidney of ureteral obstruction // Exp. Mol. Pathol. 2006, 81, 48-54.
52. Wang S.N., Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimer diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis // Am. J. Renal. Physiol. 2000, 278, 554-560.
53. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compouds, growth factors and cytokines in the progressic disease // Kidney Int. 2000, 57, 7-14.
54. Mezzano S., Droguett A., Burgos M.E. et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy // Kidney Int. 2003, 86, 64-70.
55. Jones S., Phillips A.O. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implication for diabetic nephropathy // Kidney Int. 2001, 59, 1739-1749.
56. Wolf G. Angiotensin 2 as a mediator of tubulointerstitial injury // Nephrol. Dial. Trasplant. 2000, 15, 61-71.
57. Eddy A.A. Proteinuria and tubulointerstitial unjury // Nephrol. Dial. Trasplant. 2004, 19, 277-281.
58. Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y. et al. Urinary type 4 collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus // Clin. Nephrol. 2001, 55, 357-364.
59. Mezzano S., Aros C., Droguett A. et al. NF-kappaB activation and expression of regulated genes in human diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Trasplant. 2004, 19, 2505-2512.

(Надійшла до редакції 30.04.2013)

Особенности патогенеза и лечения ранних стадий диабетической нефропатии (обзор литературы и собственные данные)

Т.С. Цымбал

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В обзоре литературы освещены современные взгляды на патогенетические механизмы формирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Продемонстрирована этапность тубулоинтерстициального фиброза почки и роль трансформирующего фактора роста- β_1 в этом процессе.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, трансформирующий фактор роста- β_1 .

Features of the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy (literature review and own data)

T.S. Tsybal

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The review presents modern views on the pathogenetic mechanisms of development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. The phasing of interstitial fibrosis of kidneys and importance of transforming growth factor- β_1 in the process were shown.

Keywords: diabetes mellitus, pathogenesis, diabetic nephropathy, transforming growth factor- β_1 .