

© Коллектив авторов, 2010

О.И. Ярошевская, О.Е. Гуревич, Е.Е. Петряйкина, И.Г. Рыбкина, И.В. Гаряева

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, МДГКБ Департамента здравоохранения г. Москвы

Авторы приводят описание 4 детей с сочетанием гломерулонефрита (ГН) и сахарного диабета 1-го типа (СД1). На основании приведенных наблюдений и литературных данных обсуждаются трудности дифференциальной диагностики ГН и диабетического поражения почек, а также проблемы, встающие перед врачом при выборе иммуносупрессивной терапии больным с подобным сочетанием. Приводится собственное наблюдение и данные литературы об одновременном начале двух иммуноопосредованных заболеваний – ГН и СД1.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, нефротический синдром, сахарный диабет 1-го типа, глюкокортикостероиды.

Authors describe 4 children with glomerulonephritis (GN) and diabetes mellitus (DM) as concurrent diseases. They also present literature data and discuss problems of differential diagnosis of diabetic nephropathy and GN and problem of immunosuppressive therapy choice in cases of such combination. Proper case report and literature data about simultaneous onset of 2 immune-mediated diseases: GN and DM type I are presented.

Key words: children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, diabetes mellitus, glucocorticosteroids.

При наличии симптомов заболевания почек у больного сахарным диабетом (СД) мысль врача в первую очередь направлена на возможность развития диабетической нефропатии (ДН). Однако больной СД, как и любой другой человек, не застрахован от возможности развития нефропатии иного генеза. Дифференциальная диагностика ДН и недиабетических нефропатий является актуальной задачей, поскольку, с одной стороны, присоединение конкурирующего заболевания может ускорить прогрессирование ДН, и, с другой стороны, недиабетическая нефропатия может требовать принципиально иной тактики лечения [1].

Наиболее частой разновидностью недиабетического поражения почек при СД является инфекция мочевых путей (ИМП), частота которой у диабетиков в 2–3 раза выше, чем в популяции в целом [1, 2]. Однако дифференциальная диагностика ДН и ИМП обычно не представляет сложности для врача. При СД имеется также высокий риск развития ишемической нефропатии вследствие

атеросклеротического стеноза почечных артерий. Однако это поражение обычно развивается при СД 2-го типа у пациентов старше 60 лет с признаками генерализованного атеросклероза [3]. Наличие СД является предрасполагающим фактором к развитию таких тяжелых поражений почек, как токсическая нефропатия, папиллярный некроз. Однако, благодаря своеобразию клинических проявлений этих заболеваний, их непохожести на ДН, дифференциальная диагностика этих нефропатий и ДН не представляет большой проблемы [1, 2].

Принимая во внимание сказанное выше, нам представляется, что наиболее актуальна для врача проблема гломерулонефритов (ГН) у больных СД, особенно в случаях, когда ГН проявляется протеинурией или нефротическим синдромом (НС). Это обусловлено не только сходством симптомов поражения клубочка при ДН и ГН, и соответственно трудностями дифференциальной диагностики, но и тем, что иммуносупрессивная терапия ГН способна негативно влиять на показатели гликемии

Контактная информация:

Ярошевская Ольга Ильинична – доц. каф. факультетской педиатрии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117046 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-47-17, E-mail: yaro-olga@yandex.ru

Статья поступила 5.02.10, принята к печати 2.06.10.

у больного СД. Точную частоту развития ГН при СД оценить трудно, но возможность развития ГН у больных СД неоднократно отмечена различными авторами практически во всех странах мира, при этом неоднократно упоминалась и возможность сочетания ГН с ДН [1–6]. Большинство этих сообщений относятся к взрослым больным, однако и сообщения о сочетании ГН и СД у детей неоднократно появлялись в печати еще с 70–80-х годов XX века [7–9]. В основном эти сообщения представляют собой отдельные клинические наблюдения, в отличие от сообщений о взрослых больных, где имеются данные о многоцентровых исследованиях [10].

Учитывая относительную немногочисленность данных о сочетании ГН и СД у детей, приводим наши собственные наблюдения над детьми с СД и ГН, находившимися на лечении в эндокринологическом отделении Морозовской ДКБ. За время с 1999 по 2009 гг. различные варианты ГН были диагностированы у 5 детей из более чем 3 тыс больных, госпитализированных в этот период в МДКБ по поводу СД, то есть эта патология была довольно редкой. Так, для сравнения ИМП отмечалась у 5,5% детей с СД. Соотношение мальчиков и девочек среди больных с ГН и СД было 4/1, минимальный возраст больных на момент манифестации ГН – 1 год 10 мес, максимальный – 14 лет. ГН с нефритическим синдромом имел место у 2 детей, с НС – у 3. У 3 детей ГН развился уже на фоне имеющегося СД, в одном случае СД манифестировал у больного спустя год после дебюта ГН, в одном случае имел место практически одномоментный дебют ГН и СД. Краткие сведения о больных с сочетанием СД и ГН приведены в таблице.

Таким образом, из приведенных данных видно, что малочисленность больных и их разнообразие не позволяли делать какие-либо обобщения. Однако анализ отдельных случаев сочетания ГН и СД дает возможность назвать возможные проблемы как в диагностике, так и в лечении ГН, встающие перед врачом при наличии у больного СД.

Клинический пример 1. С. Н., мальчик. Страдает СД1 с 1 года 2 мес, получает инсулинотерапию

(Атрапид+Протафан); осложнений диабета не зафиксировано. В возрасте 1 года 10 мес без видимой причины появились отеки, уменьшился диурез, в анализах мочи протеинурия 1,9 г/л. При поступлении в МДКБ отмечались отеки лица, ног, мошонки, АД 104/60 мм рт. ст. Лабораторное обследование выявило типичные признаки НС: протеинурия 3 г/л при нормальном осадке мочи, гипопротеинемия и гипоальбуминемия (42 и 25 г/л), гиперхолестеринемия до 10,4 ммоль/л. Функция почек не нарушена (мочевина 3,4 ммоль/л, креатинин 29 мкмоль/л). Гипергликемия натощак до 11,9 ммоль/л, HbA_{1c} 8%; кетоны в моче ++, то есть констатирована декомпенсация СД, однако малая продолжительность СД исключала возможность диабетической природы поражения почек. Учитывая внезапное развитие НС без видимой причины у ребенка раннего возраста, отсутствие гематурии и артериальной гипертензии, нормальный уровень белков острой фазы воспаления (серомукоид 0,218), сохранную функцию почек, наиболее вероятным диагнозом представлялась болезнь минимальных изменений, в связи с чем была показана терапия глюкокортикоидами. Однако, принимая во внимание ожидаемый контринсулярный эффект глюкокортикоидов, преднизолон был назначен изначально в поддерживающей дозе 1 мг/кг через день в комбинации с лейкераном 0,2 мг/кг на 8 недель. Тем не менее терапия преднизолоном даже в поддерживающей дозе потребовала увеличения суммарной дозы инсулина в 1,5 раза. Протеинурия исчезла на 2-й неделе лечения, через месяц ребенок выписан в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. После отмены терапии катамнез в течение 6 мес показал сохранение ремиссии; далее мальчик на катамнестические осмотры не являлся, поэтому судить о стойкости ремиссии было невозможно.

В данном случае было несложно установить причину НС. Такие факторы, как небольшая продолжительность СД (менее года) и отсутствие других осложнений СД (ретинопатии, полинейропатии), исключали развитие ДН. Помимо этого, для ДН характерно постепенное нарастание протеинурии от минимальной до нефротической. В данном случае контроль анализов мочи проводился регулярно, и было показано полное отсутствие протеинурии всего за месяц до развития НС. Остро

Таблица

Больные с сочетанием ГН и СД

Пол	Возраст на момент начала ГН	Отношение по времени манифестации СД и ГН	Осложнения СД на момент начала ГН	Проявления ГН
М	1 год 10 мес	ГН через 8 мес после СД	нет	чистый НС
М	11 лет	СД через год после ГН	нет	чистый НС
М	1 год 11 мес	одновременно	нет	НС + гематурия (мембрано-пролиферативный ГН)
Ж	13 лет	ГН на 7-й год СД	полинейропатия, артропатия, начальная стадия ДН	нефритический синдром
М	11 лет	ГН на 2-й год СД	нет	нефритический синдром

развившийся чистый НС у ребенка младшего возраста позволял с высокой вероятностью прогнозировать гормоночувствительный вариант НС, что подтвердилось при назначении лечения. Таким образом, наиболее сложной проблемой был выбор схемы иммуносупрессивной терапии из-за хорошо известного всем врачам контринсулярного действия преднизолона.

В вышеописанном случае ГН развился у ребенка, уже страдающего СД. Однако у 2 наблюдаемых нами детей с НС диабет развился уже после дебюта ГН, причем в обоих случаях на фоне кортикостероидной терапии, что позволяло ставить вопрос о роли этой терапии в возникновении СД.

Клинический пример 2. Мальчик П.Ю., 14 лет. В 10-летнем возрасте после аппендэктомии появились распространенные отеки и выраженная протеинурия, при обследовании диагностирован ГН с НС. После стандартной терапии преднизолоном (60 мг 6 недель, 40 мг альтернирующим курсом 8 недель) достигнута полная ремиссия. На фоне терапии преднизолоном проводился контроль глюкозурии и гликемии, отклонений не зафиксировано. В 11 лет на фоне подчелюстного лимфоаденита отмечалось повторное появление небольшой протеинурии, назначен преднизолон коротким курсом. На этом фоне протеинурия исчезла, но появилась глюкозурия в контрольных анализах мочи, контроль гликемии выявил умеренное повышение глюкозы как натощак, так и после еды. При обследовании в эндокринологическом отделении МДКБ уровень С-пептида был на нижних границах нормы – 0,09 нмоль/мл (норма 0,1–1,01 нмоль/мл), АТ к инсулину не повышены – 0,13 ед/л (норма 0–5,0 ед/л), АТ к глутаматдекарбоксилазе повышены до 30 ед/л (норма 0–1,00 ед/л). Течение СД, скорее, было характерно для СД 2-го типа или MODY-типа – с умеренной гипергликемией и отсутствием кетоза. Компенсация СД достигнута на фоне диеты и назначения Сиофора 500 мг дважды в день. В течение последующих 4 лет обострений ГН не было, лечения ребенок не получал. Диетотерапия и прием Сиофора позволяли достичь хорошей компенсации СД (HbA_{1c} 6,2–6,6%). В возрасте 14 лет после легкой ОРВИ возник рецидив НС: распространенные отеки и протеинурия до 7,5 г/л. АД не повышалось (110/60 мм рт. ст.). В связи с рецидивом НС на фоне СД мальчик был госпитализирован в эндокринологическое отделение МДКБ. Обследование показало наличие выраженной протеинурии (4 г/сут) при нормальном осадке мочи, гипопроteinемии до 51 г/л и нерезко выраженной диспротеинемии (альбумины 53%, α_2 -глобулины 16%), гиперхолестеринемии до 10,2 ммоль/л. Азотовыделительная функция почек не была нарушена. В связи с рецидивом гормоночувствительного НС назначен преднизолон 60 мг ежедневно, что уже на 2-й неделе вызвало значительное снижение протеинурии. Однако наряду с тем значительно ухудшились показатели гликемии, что потребовало назначения инсулина в достаточно большой дозе (56 ед/сут или 1,36 ЕД/кг массы тела) для достижения компенсации СД. В связи с наличием у больного рецидиви-

рующего течения ГН с НС, а также СД, решено было провести курс терапии лейкераном 0,2 мг/кг в течение 8 недель с быстрым (через 2 недели) переходом на поддерживающую дозу преднизолона 40 мг через день. Иммуносупрессивная терапия отменена полностью через 3,5 месяца. Вскоре после отмены терапии оказалось возможным значительно уменьшить дозу инсулина. На момент написания статьи срок катамнеза составил 8 месяцев. Сохраняется ремиссия ГН. Потребность в инсулине после отмены преднизолона значительно уменьшилась, однако не оказалось возможным отменить его полностью и вернуться к приему пероральных сахароснижающих препаратов. Контроль гликемии достигается за счет диеты и однократного введения Лантуса в дозе 14 ед.

Таким образом, у этого больного с применением кортикостероидов ассоциирован как дебют СД, так и его декомпенсация, обусловившая необходимость назначения инсулина. Остается не вполне ясным вопрос о типе СД у больного. Проведенное неоднократно исследование гормонального профиля показало нормальный уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) (67 пмоль/мл), проинсулина (11 пмоль/мл) и С-пептида (750 пмоль/мл), что позволило исключить диагноз СД 1-го типа. Течение СД у данного ребенка стабильное, без эпизодов кетоза, что может иметь место и при стероидном диабете, и при диабете 2-го типа, и при MODY-типе СД. Однако сохранение гипергликемии и потребности в инсулине после полной отмены глюкокортикостероидов (ГКС) является необычным для стероидного СД. Против СД 2-го типа может говорить нормальная масса тела больного (ИМТ 18,9 кг/м²), а также отсутствие СД и ожирения в семье. В данном случае для уточнения типа СД необходимо наблюдение эндокринолога в динамике.

В описанном выше случае признаки СД появились уже после повторного курса преднизолона. Однако нами наблюдался ребенок, у которого симптомы СД появились в первые дни терапии кортикостероидами, назначенными сразу после острого развития НС, то есть дебют НС и СД оказался практически одномоментным – с интервалом не более 10–12 дней.

Клинический пример 3. Мальчик А.Н. Наследственность отягощена – брат матери с раннего возраста страдает СД 1-го типа. Мальчик родился от I беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания, анемией. Роды крупным плодом (4500 г). До начала настоящего заболевания рос и развивался нормально. ГН манифестировал в январе 2008 г. в возрасте 1 года 11 мес, когда после ОРВИ отмечено возникновение НС с макрогематурией. АД оставалось нормальным, функция почек не нарушена. По поводу ГН с НС назначен преднизолон 2 мг/кг. Через неделю терапии исходно нормальная глюкоза крови повысилась до 18 ммоль/л, в связи с чем был переведен из нефрологического отделения ДКБ № 2 в эндокринологическое отделение МДКБ.

При поступлении отмечались распространенные отеки, АД 90/60 мм рт. ст., лабораторная картина полного НС с микрогематурией (15–20 в п/зр). Гликемия при поступлении 27 ммоль/л без признаков кетоацидоза. По результатам эндокринологического обследования (сниженный уровень С-пептида, повышение АТ к глютаматдекарбоксилазе) был диагностирован СД 1-го типа и назначена терапия инсулином (Актрапид+Протафан) по интенсивной схеме, что привело к быстрому улучшению показателей углеводного обмена. В связи с наличием СД у ребенка с ГН доза преднизолона была уменьшена до 1 мг/кг, ребенок переведен на альтернирующий курс и к терапии присоединен лейкеран 0,2 мг/кг. На этом фоне отмечались постепенное (только к 5-й неделе лечения) исчезновение протеинурии и нормализация биохимических показателей крови, то есть ребенок относился к категории «поздно отвечающих» на стероидную терапию.

Ремиссия после первого курса иммуносупрессивной терапии сохранялась около 3 месяцев. Мальчик продолжал получать инсулин, сохранялась субкомпенсация СД (HbA_{1c} 8%). В августе 2008 г. после перенесенной вирусной инфекции у ребенка вновь появилась незначительная протеинурия, которая в течение примерно 2–3 месяцев оставалась в пределах 0,3–0,5 г/сут и не сопровождалась отеками и изменениями в протеинограмме. Ребенок получал антиагреганты, ингибиторы АПФ, однако протеинурия сохранялась, а после ОРВИ в декабре 2008 г. выросла до 2 г/сут, вновь появились отеки, гипо- и диспротеинемия, то есть было необходимо повторное назначение иммуносупрессивной терапии. Однако выбор схемы лечения не был очевидным не только в связи с наличием у больного СД. Хотя НС был гормоночувствительным, ряд симптомов (выраженная гематурия в дебюте и незначительная, но стойкая микрогематурия в дальнейшем, поздний ответ на стероиды) давал повод усомниться, что в основе НС лежит болезнь минимальных изменений. Таким образом, для определения дальнейшей тактики лечения было необходимо уточнение морфологической основы НС. Биопсия почки проведена в январе 2009 г. Морфологическое исследование биоптата проводилось в отделении патоморфологии МДКБ и в аналогичном отделении МНИИ педиатрии и детской хирургии. Был диагностирован мембрано-пролиферативный ГН и назначена пульс-терапия циклофосфаном внутривенно в дозе 200 мг 1 раз в месяц на фоне приема поддерживающих доз преднизолона 1 мг/кг через день. Проведено 10 сеансов пульс-терапии циклофосфаном, достигнута полная ремиссия НС; иммуносупрессивная терапия полностью отменена в сентябре 2009 г. Ребенок продолжает инсулинотерапию по интенсивной схеме, суммарная доза инсулина после отмены преднизолона уменьшена с 0,9–1 до 0,5 Ед/кг.

Таким образом, у данного ребенка дебют СД произошел также на фоне терапии глюкокортикоидами, назначенной по поводу ГН. В данном случае можно было с точностью до 2–3 дней зафиксировать момент начала СД по показателям глюкозы крови: 4,5 ммоль/л до начала терапии и 18 ммоль/л через неделю после назначения глюкокортикои-

дов. Однакоотягощенная по СД 1-го типа наследственность, очень небольшая длительность лечения преднизолоном к моменту дебюта СД (всего 7 дней), дальнейшее течение СД с наличием инсулинзависимости, иммунологические показатели, соответствующие СД 1-го типа, не позволили рассматривать СД у этого ребенка как осложнение стероидной терапии. В данном случае можно говорить о том, что практически одновременно появились симптомы двух иммуноопосредованных заболеваний – мембрано-пролиферативного ГН и СД 1-го типа.

ГН с нефритическим синдромом, в частности, острый постстрептококковый ГН (ОГН), в сравнении от НС четко отличается от ДН по своим клиническим и лабораторным проявлениям. Для него характерна не только протеинурия (как правило, умеренная), но в первую очередь выраженная эритроцитурия (вплоть до макрогематурии,) а часто также и остро возникшие отечный синдром и артериальная гипертензия (АГ). В подобных случаях правильная трактовка симптомов нефропатии не представляет проблемы. Под нашим наблюдением было 2 ребенка с ОГН и СД 1-го типа. В одном случае ОГН развился у мальчика 11 лет со стажем СД < 2 лет и отсутствием осложнений – после острого фарингита внезапно появились пастозность век и макрогематурия. В данном случае каких-либо особенностей в клинико-лабораторных проявлениях и в течении ОГН по сравнению с детьми без СД не было отмечено, поэтому более подробного описания данного случая мы не приводим. Представляет, однако, интерес второй случай ОГН, который развился у больной на фоне уже имеющейся начальной стадии ДН.

Клинический пример 4. Девочка В.Г. страдает СД 1-го типа с 7-летнего возраста. Течение СД лабильное, неоднократно поступала в МДКБ в состоянии декомпенсации. Уровень HbA_{1c} за время наблюдения – от 11 до 13%. В анамнезе несколько эпизодов ИМП (бессимптомная лейкоцитурия + бактериурия). При стационарном обследовании в 11-летнем возрасте диагностированы такие осложнения СД, как дистальная полинейропатия, диабетическая артропатия. Тогда же было отмечено появление небольшой, но стойкой протеинурии (0,045 г/л) и диагностирована ДН в начальной стадии.

В 13 лет на фоне ОРВИ отмечена декомпенсация СД с кетозом. При попытке увеличить дозу инсулина появились распространенные отеки, в связи с чем девочка была госпитализирована. При поступлении состояние тяжелое, отмечались распространенные отеки лица, ног, туловища, АД повышено до 140/100 мм рт. ст. При осмотре выявлялись также липоатрофии в местах инъекций инсулина, деформация голеностопных суставов, гнойный паронихий на III пальце правой руки. Гликемия натощак до 15 ммоль/л, кетоны в моче ++. Уровень HbA_{1c} 13,7%, то есть контроль СД был неудовлетворительным не только на фоне заболевания, но и в предшествующий период.

Отеки были первоначально расценены как инсулиновые. Однако анализ мочи показал наличие не только достаточно выраженной протеинурии (2,7 г/л, суточная потеря белка 0,8 г), но также и эритроцитурии до 40 в п/зр. и лейкоцитурии до 30 в п/зр. В общем анализе крови СОЭ была ускорена до 28 мм/ч. Из биохимических сдвигов можно было отметить повышение белков острой фазы воспаления (серомукоид 0,6, γ -глобулины 23%), умеренную гиперфибриногемию (532 мг%), повышение АСЛ-О (до 1:500). Азотовыделительная функция почек не нарушалась (мочевина 7,5 ммоль/л, креатинин 77 мкмоль/л). Отечный синдром и АГ, возникшие остро после ОРВИ, в сочетании со смешанным характером мочевого синдрома, повышение белков острой фазы воспаления и титра АСЛ-О позволили трактовать имеющуюся нефропатию не как ДН, но как острый постстрептококковый ГН. Больная получала стандартную при ОГН терапию: бессолевая диета, фуросемид, гипотензивная терапия ингибиторами АПФ, антибактериальная терапия, курантил внутрь и гепарин подкожно. Однако течение ОГН было затяжным, через месяц отмечено повторное возникновение отеков и повышение АД до 150/90 мм рт. ст. после периода нормального АД. Учитывая подобные особенности течения ГН, обсуждалась возможность проведения биопсии почки для уточнения морфологического варианта ГН и показаний к иммуносупрессивной терапии, однако в связи с наличием плохо компенсированного СД вопрос о нефробиопсии был отложен. Обследование через полгода и через год показало постепенное развитие ремиссии ГН – исчезновение гематурии и лейкоцитурии, отсутствие отеков. Однако у девочки сохранялась лабильная АГ с подъемами АД до 150/90 мм рт. ст., небольшая, но стойкая протеинурия (до 100 мг/сут). Учитывая длительно текущий плохо контролируемый СД, наличие полинейропатии и артропатии, эти симптомы были расценены как проявления ДН, рекомендована постоянная терапия ингибиторами АПФ (Престариум). В течение последующих 3 лет существенной динамики в состоянии больной не отмечено, азотовыделительная функция почек оставалась нормальной. По достижении 18 лет больная была передана под наблюдение взрослых эндокринологов.

Данный клинический пример интересен тем, что здесь трактовка данных анализов мочи не была очевидной. Наличие длительно текущего плохо компенсированного СД, непочечных осложнений СД, небольшой протеинурии с 11-летнего возраста давало возможность объяснить имеющиеся симптомы (отеки и гипертензию) прогрессированием ДН. Однако смешанный характер мочевого синдрома с преобладанием гематурии, острое возникновение отеков, АГ и нарастание протеинурии после перенесенной ОРВИ говорили, скорее, в пользу ОГН. Аргументом в пользу ОГН было и циклическое течение заболевания с развитием спонтанной ремиссии, однако не исключено, что именно наличие ДН как фона для развития ГН обусловило затяжное течение ОГН с повтор-

ным появлением отеков и повторным повышением АД.

Таким образом, данные наблюдения над больными с сочетанием ГН и СД позволяют выделить следующие вопросы, встающие пред врачом в подобных случаях:

1) дифференциальная диагностика ДН и ГН при длительном стаже СД;

2) особенности терапевтической тактики при развитии гормоночувствительного НС у больного с СД;

3) возможная роль стероидной терапии в манифестации СД;

4) имеются ли общие патогенетические механизмы при практически одномоментном дебюте ГН и СД?

Основой для дифференциальной диагностики ДН и ГН при развитии нефропатии у больного СД служит наличие нехарактерных для ДН признаков. К таковым относятся следующие: 1) раннее развитие нефропатии (менее чем через 5 лет после дебюта СД); 2) смешанный характер мочевого синдрома с наличием гематурии и/или лейкоцитурии; 3) быстрое нарастание протеинурии или внезапное развитие НС; 4) отсутствие других микрососудистых осложнений СД [1]. В представленных нами ситуациях факторы 1 и 3 позволили исключить ДН в первом, а фактор 2 – в четвертом случае. Однако в ряде случаев отсутствие таких очевидных критериев служит показанием к проведению биопсии почки. Многие из сообщений о результатах биопсии почки у больных СД и нефропатиями относятся к единичным случаям или к малым группам больных. Обобщение результатов биопсии почки у больших групп больных СД относится в основном к взрослым больным СД 2-го типа. При этом отмечается как достаточно высокая частота выявления ГН у больных СД, так и разнообразие морфологических вариантов ГН. Так, в исследовании Pham и соавт. [11] из 233 пациентов с СД у 124 (53,2%) имел место ГН и у 45 (19,3%) – сочетание ГН и ДН. При этом самыми частыми вариантами недиабетических поражений клубочка были фокально-сегментарный гломерулосклероз (21%), IgA-нефропатия (15,6%) и мембранозный нефрит (13,3%). Еще более высокой была частота недиабетических нефропатий у больных СД в исследовании [12] – 69,5%. Средний возраст больных ГН был меньше, чем у больных с ДН; высокая вероятность ГН ассоциировалась с наличием у больного гематурии и с отсутствием ретинопатии [12]. По данным мультицентрового исследования, опубликованном в 2002 г. Mazzucco и соавт. [10], из 393 больных СД и нефропатией «чистая» ДН оказалась у меньшинства больных (60 человек), а у остальных имел место ГН как без признаков ДН, так и в сочетании с ней (68 человек). При этом у больных с протеинурией частота недиабетических поражений почки достигала 45%. В литератур-

ном обзоре те же авторы указывают, что по разным разным источникам частота недиабетических поражений почек у больных СД колебалась от 12 до 80%, и предполагают, что подобные расхождения могут быть связаны с разными критериями отбора больных для биопсии и зависят от того, отбирались ли подряд все больные с изменениями в моче или только те, у кого возникали сомнения в диабетическом генезе нефропатии. Так, Kharrat и соавт. [12] указывают, что критериями отбора больных для биопсии служили наличие гематурии и отсутствие ретинопатии, что, возможно, и обусловило столь высокий процент недиабетических поражений почек в данной группе больных.

В том случае, если ГН у больного СД проявляется НС, неизменно встает вопрос о назначении глюкокортикостероидов (ГКС). Гипергликемия как побочный эффект терапии ГКС хорошо известна и терапевтам, и эндокринологам. Основным патофизиологическим механизмом при этом является увеличение продукции глюкозы в печени на основе стероид-индуцированной инсулинрезистентности. Кроме того, ГКС усиливают глюконеогенез, повышая экспрессию генов ключевых ферментов глюконеогенеза – фосфоэнолопируват-карбоксикиназы и глюко-6-фосфатазы [13]. Частота гипергликемии весьма велика – так, в исследовании Uzi T и соавт. [14], проведенном в 2007 г., гипергликемия у больных с заболеваниями почек, получавших гормоны в дозе 0,75–1 мг/кг, развивалась в 40% случаев. Независимыми факторами риска гипергликемии были пожилой возраст и избыточная масса тела, то есть факторы риска совпадали с таковыми при СД 2-го типа. На фоне стероидной терапии в данной группе повышалась в основном постпрандиальная гипергликемия при сохранении нормального уровня глюкозы натощак, и таким больным не требовалось никакого лечения, помимо диетотерапии. Однако в рекомендациях Trencse по ведению больных, длительно получавших ГКС, рекомендовано в случае развития стероидного диабета назначать перед едой инсулин Лизпро или Аспарт для коррекции постпрандиальной гипергликемии [15].

В большинстве случаев индуцированное стероидами нарушение углеводного обмена протекает без клинических симптомов. Однако в 2008 г. группа ревматологов из Анкары сообщила о развитии не только гипергликемии, но и кетоацидоза у девочки, получавшей метипред по поводу острой ревматической лихорадки, при этом подчеркивалось, что ранее девочка не только не страдала СД, но и не имела избыточной массы тела [16].

С риском развития СД ассоциирован не только прием ГКС внутрь, но даже местное их применение. Исследование, проведенное в 1992–2004 гг. в Нидерландах, когда были обследованы более 2,5 млн человек, показало, что даже назначение топических или ингаляционных ГКС увели-

чивает риск возникновения СД в 1,27 раз [17]. Естественно, если СД имелся у больного еще до назначения терапии ГКС, их назначение приводило к ухудшению показателей гликемии даже при применении ГКС в ингаляциях или при внутрисуставном их введении [17, 18].

Несмотря на хорошо известный контрисулярный эффект ГКС, а также на отмеченную неоднократно возможность сочетания ГН с НС и СД, в изученной нами литературе не обсуждался вопрос о том, необходим ли в таких случаях пересмотр стандартных протоколов глюкокортикостероидной терапии НС. И.И. Дедов и М.В. Шестакова [1] описали случай ФГСГ у молодой женщины с СД 1-го типа, упомянув, что терапия преднизолоном была заменена цитостатиками в связи с непереносимостью ГКС. Однако из этого описания остается неясным, обусловлена ли упомянутая непереносимость декомпенсацией СД или другими побочными эффектами ГКС.

В литературе описано не только развитие ГН у больного с уже имеющимся СД или, напротив, развитие СД на фоне длительного приема ГКС при рецидивирующем НС [19], но и случаи практически одномоментного начала НС и СД [1, 20, 21]. Е.А. Харина и соавт. [9] описали в 1997 г. больную 5 лет с мезангиопролиферативным ГН, проявлявшимся НС, у которой после 1-й недели терапии ГКС появились симптомы СД. Обследование показало снижение уровня С-пептида и повышение антител к инсулину. То есть по данным этих авторов, как и в описанном нами выше клиническом примере 3, СД являлся не осложнением стероидной терапии, но самостоятельным аутоиммунным заболеванием, возникшим практически одновременно с иммунокомплексным ГН.

Поскольку СД 1-го типа является иммуноопосредованным поражением поджелудочной железы, подобно тому как ГН является иммуноопосредованным поражением клубочков, встает вопрос о возможных общих патогенетических механизмах двух заболеваний. В литературе имеются описания сочетаний СД не только с ГН, но и с другими заболеваниями иммунной природы. Так, Stokes и соавт. [22] описали в 2003 г. пациента с сочетанием СД, ГН и *myasthenia gravis*, а Gilboa и соавт. [7] еще в 1979 г. описали больного с СД 1-го типа, гормоночувствительным НС и болезнью Граве, сделав предположение о наличии неких общих иммунологических механизмов. Однако более конкретных данных о подобных механизмах в изученной нами литературе не найдено. Возможно, это связано с редкостью подобных случаев. Неясно также, в какой мере за манифестацию СД 1-го типа у этих больных ответственно именно назначение ГКС, поскольку стероидный диабет по своим проявлениям напоминает, скорее, СД 2-го типа и может исчезнуть после отмены ГКС, а у данных больных симптомы СД сохранялись и после отмены стероидов.

Таким образом, сочетание ГН и СД у детей, хотя и встречается довольно редко, но все же не является чем-то необычным. Поэтому, на наш взгляд, необходим сбор сведений о подобных больных в единый регистр. Наблюдение за сравнительно большими группами больных позволило бы выработать тактику их ведения, решив вопрос о том, что должно быть показанием к замене

монотерапии ГКС на терапию цитостатиками при ГН с НС – наличие у больного СД как сопутствующего заболевания или же только сам характер ГН. Длительное катамнестическое наблюдение за подобными больными помогло бы также ответить на вопрос, насколько наличие СД как сопутствующего заболевания может влиять на течение и исход ГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
2. Aziz S, Cohen AN, Winer RL et al. Diabetes mellitus with immune complex GN. *Nephron*. 1979; 23: 32–37.
3. Huang F, Yang Q, Chen L et al. Renal pathological change in patients with type II diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin. Nephrol*. 2007; 67 (5): 293–297.
4. Jalalan SM. Non-Diabetic renal disease in diabetic patients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2008; 19 (5): 813–816.
5. Musso C, Javor E, Cochran E et al. Spectrum of renal diseases associated with extreme forms of insulin resistance. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1 (4): 616–622.
6. Nasr SN, D'Agati VD, Said SM et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3 (5): 1282–1288.
7. Gilboa N, Durante D, McIntosh RM, Guggenheim S. Etiologic variability of nephropathy in juvenile diabetes mellitus. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1979; 103: 479–482.
8. Peces R, Riera JR, Lopez Larrea C, Alvarez J. Steriod-responsive relapsing nephrotic syndrome associated with early diabetic glomerulopathy in a child. *Nephron*. 1987; 46: 78–82.
9. Харина Е.А., Курбанова Э.Г. Трудности дифференциальной диагностики нефротической формы гломерулонефрита и диабетической нефропатии. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 1997; 42 (4): 57–61.
10. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M et al. Different patterns of renal damage in type II diabetes mellitus: a multicentric study of 393 biopsies. *Am. J. Kid. Dis*. 2002; 39: 713–720.
11. Pham TT, Sim JJ, Kujubi DA, Liu IL, Kumar VA. Prevalence of non-diabetic renal disease in diabetic patients. *Am. J. Nephrol*. 2007; 27 (3): 322–328.
12. Kharrat M, Kammoun K, Charfeddine K et al. Renal biopsy findings in diabetes mellitus. *Tunis. Med*. 2007; 85 (3): 216–219.
13. Barthel A, Scherbaum WA, Bornstein SR. Novel aspects in the mechanisms of steroid diabetes and the regulation of hepatic glucose production by insulin and steroids. *Med. Klin. (Munich)*. 2003; 98 (5): 283–286.
14. Uzi T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephrol. Clin. Pract*. 2007; 105 (2): 54–57.
15. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care*. 2003; 30 (3): 593–605.
16. Cadudeau DN, Pars FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 2008; 13 (4): 298–300.
17. Van der Linden MW, Penning-van Beest FJ et al. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in Netherlands. *Drug. Saf*. 2009; 32 (6): 527–537.
18. Habib G, Safia A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Clin. Rheumatol*. 2009; 28 (1): 85–87.
19. Rego Filho EA, Mello SF, Omuro AM, Loli JO. Simultaneous onset of steroid-sensitive nephrotic syndrome and type I diabetes. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2003; 79 (6): 557–560.
20. Robinson GS, McConnel D. Simultaneous onset of diabetes mellitus and the nephrotic syndrome. *Canada Med. Assoc. J*. 1961; 85: 80–81.
21. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am. J. Med*. 2009; 122 (5): 472–478.
22. Stokes MB, Kwakue J, D'Agati VD. Nephrotic syndrome and acute renal failure in a diabetic patient. *Am. J. Kid. Dis*. 2003; 41 (6): 1327–1333.

РЕФЕРАТЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЦЕПЯМИ

Панкреатит является серьезным осложнением у больных с нарушением обмена аминокислот с разветвленными цепями (НОАКРЦ), но до сих пор описано только ограниченное число подобных случаев. В этой статье мы описываем больного с метилмалоновой ацидурией (ММА), у которого развился хронический панкреатит после ряда эпизодов острого панкреатита. Кроме того, дается обзор предшествующих публикаций относительно больных с НОАКРЦ, которые развили панкреатит как одно из проявлений своего заболевания. В половине публикаций говорится о боль-

ных с ММА и панкреатитом. Сообщалось и о случае острого панкреатита, в то время как остальные больные страдали от хронического панкреатита. Острый панкреатит у больных с НОАКРЦ может проявляться как приступы повторной рвоты или как нарушение общего состояния, без специфических симптомов панкреатита. При наблюдении пациентов с НОАКРЦ необходимо всегда исключать у них панкреатит.

Marquard J, El Scheich T, Klee D, Schmitt M et al. *Eur. J. Pediatr*. 2010; 6.