

В.О. Корольов, О.В. Глушкова, І.Н. Репинська

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ТЛУМАЧЕННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, Сімферополь

ВСТУП

Діабетична нефропатія (ДН) є провідною причиною розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН), трапляється у 40% хворих на цукровий діабет як 1-го, так і 2-го типу [15] та асоціюється з кардіоваскулярною патологією [16]. Класично ДН визначається за рівня протеїнурії понад 0,5 г за добу [11]. ДН можна діагностувати за визначення альбуміну у сечі спеціальними методами, він є предиктором порушення ниркової функції у хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1) [13] та протеїнурії у хворих на ЦД-2 [12]. Гіперглікемія, підвищення артеріального тиску та генетична схильність є головними чинниками ризику розвитку ДН.

Мета даної роботи — оцінка взаємозв'язку основних клініко-біохімічних показників у хворих із ДН за ЦД-1 і ЦД-2.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 148 стаціонарних хворих із ЦД, серед яких 82 особи мали ЦД-1 і 66 — ЦД-2. Середній вік обстежених склав 44 роки (від 15 до 77 років). Усім хворим чотири рази на добу визначали глікемію. Коливання вмісту глюкози у крові відбувалися у межах 2,5-27 ммоль/л. Рівень глікованого гемоглобіну склав $12,99 \pm 0,96\%$, середній рівень добової глюкозурії — $1,66 \pm 0,12\%$. Добова протеїнурія в обстежених була у межах 0,03-4,12 г/л. Загальний білок коливався від 55 до 85 г/л, середній вміст загального холестерину сироватки крові дорівнював $4,01 \pm 0,28$ ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) — 16-40,45 кг/м². Пацієнти отримували інсулін у середній добовій дозі 40,9 од, добова доза глібенкламіду складала 9,2 мг, метформіну — 460 мг. Систолічний артеріальний тиск варіював від 100 до 220 мм рт. ст., діастолічний — від 50 до 140 мм рт. ст. У всіх хворих визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) фотометричним методом із застосуванням неповного гідролізу глікованого білка фосфорною кислотою [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Слід зазначити, що рівень HbA1c у хворих на ЦД складав 5,9-44% (табл. 1), що свідчить про суттєві порушення вуглеводного обміну. Середній вміст HbA1c дорівнював 13,0%, але аналіз блокової діа-

грами показав, що суттєву кількість значень даного показника було віддалено або на 1/3 (позначено кружечками), або на 2/3 (позначено зірочками) довжини прямокутника, тобто від середніх значень HbA1c (рис. 1).

Відзначено збільшення й інших контрольних параметрів: глікемії впродовж доби (Гл), добової глюкозурії (ДГ), ІМТ, загального холестерину сироватки (ЗХС), тривалості захворювання (ТЗ) (табл. 2).

Аналіз добової протеїнурії не виявив розбіжностей даного показника у хворих на ЦД-1 і ЦД-2. У пацієнтів із ЦД-1 відзначено слабку або середню кореляцію протеїнурії з глікемією натще та після їди, а також із добовою глюкозурією. У хворих на ЦД-2 спостерігалася дещо інша картина: була відсутньою кореляція з глікемією натще, постпрандіальною, глюкозурією, але відзначено зв'язок із глікемією перед сном і рівнем HbA1c. У хворих на ЦД-1 протеїнурія слабо корелювала з тривалістю захворювання та сильно — з рівнем систолічного та діастолічного АТ. Найбільшу різницю у клініко-біохімічному відображенні ДН за діабету 1-го та 2-го типів отримано у результаті проведення регресійного аналізу. Так, на розвиток протеїнурії у хворих на ЦД-1 суттєво впливали глікемія після їди о 12.00 (32,3% зі 100% вірогідністю), та о 17.00 (17,8%, $p < 0,001$). Такого зв'язку не виявлено у хворих із ЦД-2, проте у них знайдено залежність рівня добової протеїнурії від глікемії перед сном (23,2%, $p < 0,02$). Слід відзначити помітний вплив вмісту глікованого гемоглобіну на добову протеїнурію як у хворих із ЦД-1 (18,1%, $p < 0,05$), так і у пацієнтів із ЦД-2 (12,8%, $p < 0,05$). В осіб із ЦД-1 зміни рівня добової протеїнурії на 13,8% залежали від тривалості захворювання ($p < 0,01$), а у хворих на ЦД-2 такої залежності не виявлено. Натомість в останніх відзначено суттєвий вплив лікування метформіном на рівень протеїнурії. За ЦД 1-го типу суттєвим був вплив на розвиток протеїнурії артеріального тиску — як систолічного (58,7%, $p < 0,05$), так і діастолічного (89%, $p < 0,05$). У хворих же із ЦД 2-го типу відзначено дуже сильний вплив діастолічного АТ на протеїнурію (99,2%, $p < 0,05$). За ЦД-2 відзначено також зв'язок, хоча й невірогідний, індексу маси тіла та рівня протеїнурії (8,3%, $p = 0,086$, рис. 2).

Таблиця 1

Характеристики рівня HbA1c у хворих на цукровий діабет

Показник	Статистика	Стандартна похибка
Середнє значення	12,99	0,96
95% довірчий інтервал	нижня межа 11,07	
середнього	верхня межа 14,90	
5% усічене середнє	11,85	
Медіана	9,79	
Дисперсія	70,45	
Стандартне відхилення	8,39	
Мінімум	5,9	
Максимум	44,4	
Розмах	38,5	
Міжквартильна широта	5,69	
Асиметрія	2,20	0,277
Коефіцієнт варіації	4,74	0,55

Таблиця 2

Основні параметри обстеження хворих на цукровий діабет

Параметр	95% довірчий інтервал нижня межа	верхня межа	Мінімум	Максимум	Середня арифметична	Похибка середньої арифметичної
HbA1c (%)	11,07	14,90	5,9	44,4	12,99	0,96
Пре Гл (ммоль/л)	9,82	11,52	2,6	27,4	10,66	0,43
Гл 12 ч. (ммоль/л)	10,86	14,36	2,5	35,6	11,78	0,85
Гл 17 ч. (ммоль/л)	4,4	20,0	2,0	26,4	10,87	0,80
Гл 21 ч. (ммоль/л)	2,6	21,5	2,5	27,8	10,37	0,95
ДГ (г/л)	1,15	1,90	0,1	7,0	1,66	0,18
ДП (г/л)	0,48	0,93	0,02	4,12	0,67	0,11
ЗБС (г/л)	67,95	72,79	55,5	85,0	68,84	1,18
ІМТ (кг/м ²)	17,6	38,8	16,18	40,45	25,76	0,95
ТЗ (роки)	0,1	34,0	0	35,0	9,41	1,54
Вік хворих (роки)	18,0	75,0	12,0	77,0	43,73	3,05

Примітка: ЗБС - загальний білок сироватки.

Давно відомо, що підставою для встановлення діагнозу ДН є поява мікроальбумінурії (МАУ) понад 30 мг/добу, або 20 мг/хв. Для верифікації діагнозу діабетичної нефропатії насамперед необхідний аналіз сечі. Якщо аналіз сечі позитивний щодо протеїнурії, діагноз ДН є цілком вірогідним та обґрунтовує план лікування. Негативний результат аналізу є показанням для обстеження на наявність МАУ.

Механізм пошкодження нирок за ЦД включає персистенцію гіперглікемії, системної гіпертензії, гломерулярної гіперфільтрації, зменшення кількості нефронів, вплив генетичних чинників, появу протеїнурії, накопичення кінцевих продуктів глікування (КПГ), зсуви у функціонуванні ниркової ренін-ангіотензинової системи, розвиток порушень ліпідного обміну [12].

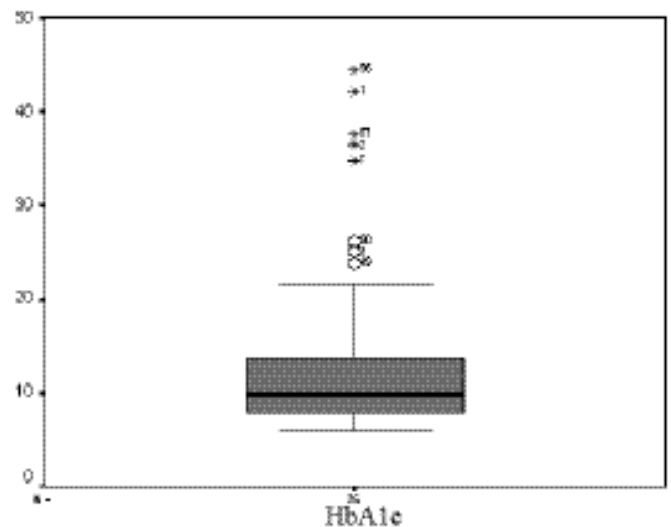


Рис. 1. Блокова діаграма рівня HbA1c у хворих на ЦД.

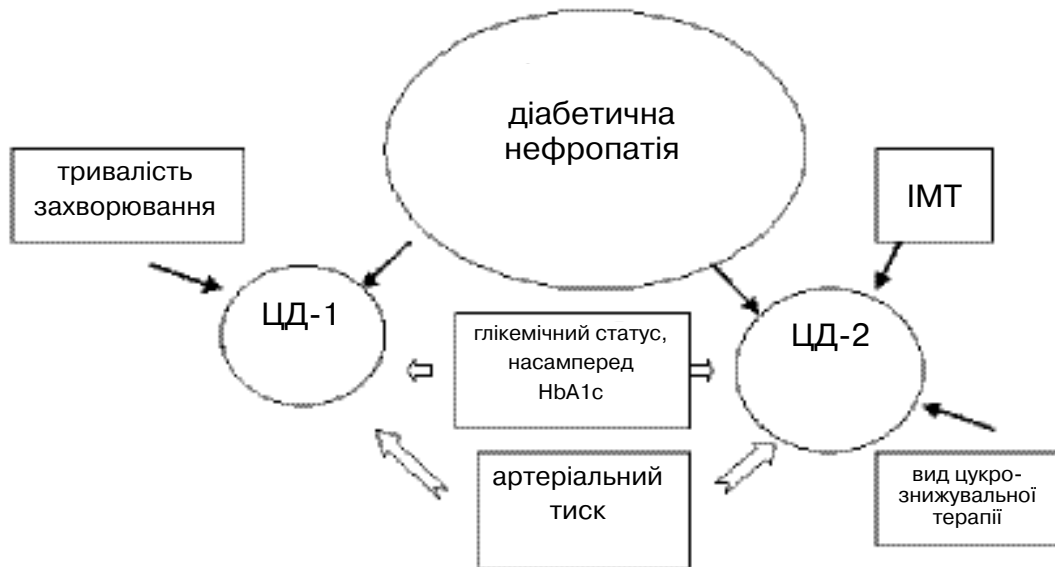


Рис. 2. Схема розвитку ДН за ЦД-1 і ЦД-2.

Протеїнурія — один із найчастіших і прогностично значущих симптомів, що відображають різні ураження органів сечовиділення, переважно нирок. А одним із найчастіших захворювань, за яких необхідно верифікувати протеїнурію, є цукровий діабет, розповсюдженість якого надто велика та складає 2-8% від загальної патології людей [8]. Це захворювання є не суто ендокринним, а ендокринно-судинним. Судинна патологія, що на думку одних авторів [4] є ускладненням, а інших [1] — проявом основного захворювання, складає головну причину інвалідизації хворих на ЦД. До провідних судинних патологій за ЦД можна віднести ДН. Проблема діабетичної нефропатії виникла на початку XX сторіччя, на його кінець набула драматичних масштабів і на піку розповсюдженості переступила у XXI сторіччя [9] — сьогодні ДН діагностується приблизно у 27-28% хворих на ЦД [7].

Міжнародною загальновизнаною класифікацією ДН можна вважати класифікацію С.Е. Mogensen, запропоновану близько 25 років тому. Згідно з цією класифікацією, існує декілька стадій ДН. 1-а стадія — ранні функціональні зміни у нирках (гіперфільтрація та гіперфункція) у дебюті діабету; 2-а стадія — початкові склеротичні зміни ниркової тканини через 2-3 роки від дебюту ЦД; 3-я стадія — підвищення екскреції альбуміну з сечею (МАУ) через 5-8 років. Четверту та п'яту стадії див. далі.

Саме МАУ викликає багато суперечок серед вчених. Мікроальбумінурію вважають екскрецією альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/добу, у здорових людей із сечею може виводитися до 20 мг/добу альбуміну. Водночас у хворих на ЦД навіть незнач-

не підвищення ниркової екскреції альбуміну, до 30 мг/добу, є високо специфічною прогностичною ознакою розвитку ДН і прогресування кардіоваскулярної патології [11].

Для виявлення альбумінурії існують тест-смужки Miles Inc. MicroBumintest, BMC Micral Chemstrip, Мікраль-тест. Для діагностики МАУ пропонують використовувати також імунохімічні методи, ферментативно-імунологічне визначення, радіальну імунодифузію [10], латексну аглютинацію. Проте всі ці методи практично не застосовуються у клінічній роботі, і протеїнурія на стадії МАУ не діагностується. Через це запропоновано різні інші класифікації протеїнурії. Так, наприклад, досить прийнятною можна вважати таку [2].

1. За зв'язком із захворюванням — функціональна, патологічна.

2. За джерелом — преренальна, ренальна (клубочкова, канальцева), постренальна (позаниркова, несправжня).

3. За складом — селективна, неселективна.

4. За величиною — МАУ (до 300 мг/добу); низька (сліди, до 1 г/добу); помірна (1-3 г/добу); висока, або нефротична (понад 3 г/добу).

Відповідно до цієї класифікації стадією МАУ можна вважати виділення білка із сечею у кількості до 0,3 г/добу, що визначається звичайною біуретовою реакцією. Тобто можна вважати, що виділення білка із сечею у кількості до 300 мг/добу відбувається переважно за рахунок альбуміну. Отже, 3-я стадія за С.Е. Mogensen — початкова нефропатія — це фактично МАУ. А 4-а та 5-а стадії — це, відповідно, клінічна нефропатія (протеїнурія понад

0,3 мг/добу) та кінцева стадія (розвиток ХНН). Наявність на практиці лікар фактично діагностує ДН із третьої стадії — стадії МАУ. Тому у Росії запропоновано класифікацію ДН із виділенням трьох стадій: МАУ, стадія протеїнурії зі збереженою азотовидільною функцією нирок і стадія ХНН [3].

Як вже зазначалося, діагностика самої МАУ в клініці складає певні труднощі, через що було зроблено спробу обґрунтувати можливість контролю глікування для прогнозування розвитку протеїнурії у хворих на ЦД. Відомо, що глікування складається з двох процесів — неферментативного та ферментативного приєднання глюкози до білка. Головним маркером (глікокон'югатом) цих процесів можна вважати глікований гемоглобін. Зв'язок прогресування ДН, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і глікування відзначено й іншими дослідниками [6]. Так, наприклад, у пацієнтів із нормоальбумінурією вже відзначається високий рівень дієнових кон'югатів і шифових основ порівняно зі здоровими особами, а з розвитком ДН відбувається прогресивне накопичення дієнових кон'югатів, максимальне у стадії МАУ. Ризик виникнення МАУ різко зростає за рівня HbA1c понад 7,5%. Це цілком зрозуміло, оскільки зі всіх можливих механізмів розвитку найбільш обґрунтованими та доведеними є метаболічні — гіперглікемія та гіперліпідемія та геодинамічні — внутрішньоклубочкова гіпертензія та АГ [9].

ВИСНОВКИ

На підставі даних літератури та власного досвіду можна дійти висновку, що трактування протеїнурії у хворих на ЦД різними фахівцями (зокрема нефрологами та ендокринологами) здійснюється по-різному. Наявність білка у хворих на ЦД, надто за результатами найчастіше використовуваної біуретової реакції, свідчить, як правило, про вже розвинутий процес. Діагностика ж початкових стадій ДН для більшості лікувальних закладів не є доступною. Тому, на наш погляд, для скринінгу початкових (передклінічних) стадій ДН цілком можливо використовувати результати контролю глікування (насамперед його головного маркера — HbA1c), а також ПОЛ. Розвиток ДН за ЦД обох типів залежить від стану глікемічного контролю та рівня артеріального тиску. За ЦД 1-го типу прогресування ДН більшою мірою залежить від тривалості захворювання, а за ЦД 2-го типу — від індексу маси тіла та виду цукрознижувальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Бурцев В.И., Турчина Л.П. Протеинурия // Клин. мед. — 1998. — №8. — С. 48-52.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная программа "Сахарный диабет" (Методические рекомендации). — М.: Медиа Сфера, — 2002.
4. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. — К.: Медкнига, 2007. — 360 с.
5. Королев В.А. Стратегический подход к определению гликогемоглобина // Клин. лаб. диагн. — 2004. — №1. — С.16-23.
6. Нелаева А.А., Александрова Е.А., Нелаева Ю.В., Шестакова М.В. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов у больных СД 1 типа, осложненного диабетической нефропатией (ДН). В кн.: Дедов И.И., ред. Актуальные проблемы современной эндокринологии (материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов). — Санкт-Петербург, 2001. — С. 145.
7. Островская Е.Г., Шадринцев Ф.Г., Карпова И.А. Распространенность микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа. В кн.: Второй российский диабетологический конгресс "Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения" (тезисы докладов). — Москва, 2002. — С. 10-11.
8. Приложение 9. Влияние диабета на жизнь и здоровье. В: Сахарный диабет. Доклад Исследовательской группы ВОЗ. — Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1987. — 122 с.
9. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века // Сахарный диабет. — 2000. — №1. — С.15-18.
10. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Перевод с англ. Под редакцией В.В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 13-15.
11. Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment // Diabetes Care. — 2005. — Vol.28. — P. 164-176.
12. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol.310. — P. 356-360.
13. Mogensen C.E., Christensen C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol.311. — P.89-93.
14. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // Diabetes. — 1983. — Vol.32 (Suppl 2). — P. 64-78.
15. US Renal Data System: USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda MD National Institute of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2003.
16. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol.160. — P. 1093-1100.

РЕЗЮМЕ

**Клинико-лабораторное толкование
диабетической нефропатии****В.А. Королёв, О.В. Глушкова, И.Н. Репинская**

Диабетическая нефропатия (ДН) является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности. Цель настоящей работы — оценить взаимосвязь основных клинико-биохимических показателей у больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете 1-го и 2-го типа. Обследованы 148 стационарных больных с СД и симптомами ДН. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли фотометрическим методом с применением неполного гидролиза гликированного белка фосфорной кислотой и последующей фотоколориметрией с 2-тиобарбитуровой кислотой при длине волны 440 нм.

Ключевые слова: сахарный диабет, заболевания почек, гемоглобин-физиология.

SUMMARY

**Clinical and laboratory interpretation
of the diabetic nephropathy****V. Korolev, O. Glushcova, I. Repinskaya**

The diabetic nephropathy (DN) is the leading reason of development of chronic illness of kidneys. The purpose of the present work — to estimate interrelation of the basic clinico-biochemical parameters in patients with DN at a type 1 and 2 diabetes mellitus (DM). We investigated 148 inpatients with DM and DN. A level of glycated hemoglobin (HbA1c) defined a photometric method with application of incomplete hydrolysis of glycated protein with phosphoric acid and the subsequent photocolormetry with 2-thiobarbituric acid at wave-length of 440 nm.

Key words: a diabetes mellitus, diseases of kidneys, a hemoglobin-physiology.

Дата надходження до редакції 22.09.2008 р.