

УДК 616.379-008.64-053.5/.67:616.633.1:577.152.311

©Н.І. Макєєва, В.М. Цимбал, Н.Р. Бужинська

**ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТІ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ***Харківський національний медичний університет*

**ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТІ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ.** Одним із методів ранньої діагностики діабетичної нефропатії є визначення рівнів ферментів, що виділяються з сечею при порушеннях тубулярного та гломерулярного апаратів нирки. Для діагностики пошкодження гломерулярного фільтру визначено рівень холінестерази в сечі 60 дітей, що страждають на цукровий діабет 1-го типу, з різною тривалістю захворювання. Встановлено наявність порушення цілості гломерулярного фільтру у хворих на ЦД вже на першому році захворювання. Доведено, що зі зростанням тривалості ЦД збільшується й рівень проникності гломерулярного фільтру. Визначено, що тривале порушення цілості гломерулярного фільтру супроводжується розвитком мікроальбумінурії.

**ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТІ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПА.** Одним із методів ранньої діагностики діабетичної нефропатії є визначення рівнів ферментів, що виділяються з сечею при порушеннях тубулярного та гломерулярного апаратів нирки. Для діагностики пошкодження гломерулярного фільтра визначено рівень холінестерази в моче 60 дітей, які страждають на цукровий діабет 1-го типу, з різною тривалістю захворювання. Встановлено наявність порушення цілості гломерулярного фільтра у хворих на ЦД вже на першому році захворювання. Доведено, що тривале порушення цілості гломерулярного фільтра супроводжується розвитком мікроальбумінурії.

**DESCRIPTION CHOLINESTERASA ACTIVITY IN THE URINE OF CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1.** The determination of enzymes secreted in the urine in tubular and glomerular apparatus disorders is the methods of early diagnostics of diabetic nephropathy. The cholinesterase level in the urine of 60 children with diabetes mellitus type 1 were determined for the diagnostics of the glomerular filter damage. The presence of glomerular filter integrity disorders in diabetic patients from first year of the disease was identified. It is shown that the permeability glomerular filter level increases with increasing diabetes duration. It was established that the prolonged glomerular filter integrity disorders accompanied by the development of microalbuminuria.

**Ключові слова:** холінестераза, діабетична нефропатія, діти.

**Ключевые слова:** холінестераза, діабетическая нефропатія, діти.

**Key words:** cholinesterase, diabetic nephropathy, children.

**ВСТУП.** Цукровий діабет (ЦД) посідає третє місце у світі серед неінфекційних захворювань, поступаючи лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 347 мільйонів людей у всьому світі страждають на це складне захворювання. ЦД визнано неінфекційною епідемією XXI століття [1]. За прогнозами, у наступні 10 років загальна кількість випадків смерті через діабет зросте вдвічі, а до 2030 року діабет стане однією з провідних причин смерті в світі. Хворих на ЦД дітей у світі стає більше на 70 тисяч кожного року [2]. Судинні ускладнення головна причина смертності від ЦД. Одним з найтяжчих ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка входить до числа основних причин ниркової недостатності. За даними різних авторів, від 30 до 50 % пацієнтів, які захворіли на ЦД в дитячому віці, помирають від ниркової недостатності [3]. За даними Міжнародної діабетичної федерації, вартість лікування одного хворого хоча б з одним хронічним ускладненням становить в середньому від 6 до 18 тис. доларів США на рік. Несвоєчасна діагностика ДН, неадекватні профілактичні та терапевтичні заходи зумовлюють значне зростання прямих медичних витрат, пов'язаних із подальшим лікуванням. Фактична поширеність ДН становить від 20 до 38%, що у 2 рази перевищує зареєстровану [4]. У зв'язку з цим зрозуміла необхідність раннього виявлення ДН та своєчасного призначення

адекватної терапії. Одним із ранніх методів діагностики ДН є визначення рівнів ферментів, що виділяються з сечею при порушеннях тубулярного та гломерулярного апаратів нирки. У цьому напрямку перспективним вважається визначення рівню реноспецифічного ферменту холінестерази (ХЕ), який здатний проникати крізь ушкоджений гломерулярний фільтр [5]. Експериментальні та поодинокі клінічні дослідження доводять, що підвищений рівень ХЕ в сечі можливий при неспроможності гломерулярного фільтра, так званому, синдромі підвищеної гломерулярної проникності [6, 7].

Мета роботи: вдосконалення ранньої діагностики ДН у дітей, що страждають на ЦД 1-го типу, шляхом дослідження в сечі активності холінестерази.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 60 дітей (32 хлопчики та 28 дівчаток), хворих на ЦД 1-го типу віком від 6 до 17 років. У залежності від тривалості захворювання обстежених було розподілено на групи: до 1-ої групи включено 10 дітей (середній вік  $14,64 \pm 1,63$  років) з тривалістю захворювання до 1 року, до 2-ої – 25 дітей (середній вік  $12,09 \pm 0,93$  років) із тривалістю захворювання від 1 до 5 років, до 3-ої – 10 хворих (середній вік  $12,09 \pm 0,93$  років) із тривалістю ЦД більше 5 років та нормоальбумінурією, до 4-ої – 15 дітей (середній вік  $13,21 \pm 0,89$  років) з тривалістю захворювання більше 5 років та ДН в стадії мікроальбумінурії (МАУ). До групи контролю було включено

но 20 практично здорових дітей аналогічного віку, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого хронічного захворювання та протягом останніх 2-х місяців гострих.

Усіх дітей було обстежено згідно з протоколами діагностики та лікування дітей, хворих на цукровий діабет [8]. Визначення рівня МАУ у добовій сечі проводили шляхом осаду поліетиленгліколя комплексу «антиген-антитіло» методом кінцевої точки за допомогою стандартного набору виробництва I.S.E.S.r.l. (Італія). Визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) – розрахунковим шляхом за формулою Шварца.

Рівень ХЕ в сечі (КФ 3.1.1.8) визначали кінетичним методом з використанням бутирільтіохоліну за допомогою комерційного набору реагентів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 405 нм.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS”. В якості характеристики групи для ознак з розподілом відповідним до закону Гаусса визначали середнє арифметичне значення ( $\bar{X}$ ), його статистичну похибку ( $S\bar{X}$ ), стандартне відхилення (S). Для вибірок із розподілом відмінним від нормального визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, використовували Н критерій дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса (KW), а відмінності вважали вірогідними з врахуванням поправки Бонферроні. Оцінку зв'язку між рядами показників визначали за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Середні рівні показників, що характеризують перебіг ЦД 1-го типу, в обстежених дітей наведено в табл. 1. Одержані результати свідчать, що в дітей усіх груп була наявна тривала гіперглікемія, що підтверджує високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), без групових відмінностей. У 20% пацієнтів 1-ої групи та 32% хворих 2-ої групи, спостерігалася тенденція до гіперфільтрації. У 30% пацієнтів 3-ої групи та в 40% хворих 4-ої групи, з тривалістю ЦД більше 5 років – спостерігалася зниження ШКФ. Це пов'язано з виснаженням фізіологічних компенсаторних механізмів та прогресуванням ДН, ще до появи МАУ.

Після проведеного аналізу статистичних характеристик множинного порівняння показника ХЕ у сечі зазначимо, що критерій Краскла-Уолліса (H) високо значущий, а саме:  $H = 66,58419$ ,  $p = 0,0000$ . Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Результати проведеного дослідження визначення активності ХЕ в сечі у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, наведені в табл. 2.

Дослідження вмісту ХЕ у сечі визначило статистично значуще підвищення його рівня, порівняно з контролем, у дітей усіх груп (відповідно  $p_{k-1} = 0,0001$ ,  $p_{k-2} = 0,0000$ ,  $p_{k-3} = 0,0000$ ,  $p_{k-4} = 0,0000$ ). Під час парного порівняння між групами були визначені достовірні відмінності ( $p_{1-2} = 0,0000$ ,  $p_{1-3} = 0,0012$ ,  $p_{1-4} = 0,0003$ ,  $p_{2-3} = 0,0000$ ,  $p_{2-4} = 0,0019$ ,  $p_{3-4} = 0,0000$ ).

За ступенем відхилення від нормативних показників рівні ХЕ в сечі розподілились наступним чином. Найвище відхилення цього параметру встановлено в диті 2-ої групи ( $t=71,99$ ), друге рангове місце посів рівень ХЕ в хворих 4-ої групи ( $t=49,65$ ), на третьому місці за ступенем відхилення знаходиться ХЕ в пацієнтів 3-ої групи ( $t=43,75$ ). Найменше відхилення, але вірогідне, зафіксовано в пацієнтів 1-ої групи ( $t=36,42$ ).

Таблиця 1. Статистичні характеристики деяких показників перебігу ЦД

Ознака	Стат. показники	Діти, хворі на ЦД 1-го типу			
		1-а група (n=10)	2-а група (n=25)	3-я група (n=10)	4-а група (n=15)
Тривалість ЦД, роки	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	0,79±0,19	2,87±0,18	7,32±0,52	9,23±0,69
Hb1Ac, %	Me(Lq;Uq)	11,86 (8,13; 14,41)	11,41 (8,9; 14,4)	12,28 (10,45;13,32)	12,65 (9,98; 13,82)
ШКФ, мл/хв	Me(Lq;Uq)	127 (120;130)	118 (104; 134)	104 (69; 124)	106 (77; 117)
МАУ, мг/добу	Me(Lq;Uq)	8,6 (6,0; 10,9)	12,3 (6,2; 20,4)	11,9 (7,0; 19,7)	46,8 (35,6; 57,4)

Таблиця 2. Статистичні характеристики показників ХЕ у сечі дітей, хворих на ЦД, Me(Lq;Uq)

Показник	Стат. показник	Діти, хворі на ЦД 1-го типу				Контроль
		1-а група (n=10)	2-а група (n=25)	3-я група (n=10)	4-а група (n=15)	
ХЕ, Од/мг креатин	Me	5,75*	8,30*	6,45*	7,5*	2,97
	Lq	5,50	8,15	6,20	7,15	2,89
	Uq	6,12	8,54	6,70	7,65	3,10

Примітка. \* - вірогідна різниця, порівняно із показниками групи контролю

**ВИСНОВКИ.** 1. Таким чином, порушення цілості гломерулярного фільтру реєструється в хворих на ЦД вже на першому році захворювання. Зі зростанням тривалості ЦД збільшується й рівень проникності гломерулярного фільтру, що підтверджено наявністю кореляційного зв'язку між тривалістю ЦД та рівнем ХЕ в дітей 1-ої та 2-ої груп ( $r=+0,59$ ;  $p<0,01$ ). Істотне, тривале порушення цілості гломерулярного фільтру в подальшому супроводжується розвитком МАУ, що наочно підтверджено інтеркореляцією між рівнем ХЕ та МАУ ( $r=+0,54$ ;  $p<0,05$ ) у хворих 4-ої групи.

2. З метою раннього виявлення порушень функціонування гломерулярного відділу нефрону рекомен-

довано визначати рівень ХЕ в сечі, при підвищенні якого можна діагностувати порушення гломерулярного фільтру та формування й прогресування ДН.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

Потребує подальшої розробки питання відмінностей перебігу ЦД 1-го типу з тривалістю понад 5 років із нормоальбумінурією та мікроальбумінурією. Вважаємо доцільним дослідження особливостей обміну сполучної тканини, стану тубулярного апарату нирок у дітей із різною тривалістю ЦД, що дозволить вивчити механізми формування та прогресування ДН та обґрунтувати засоби адекватної ренопротекції.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Інформаційний бюлетень ВООЗ №312, вересень 2012 р.
2. Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И. Сахарный диабет от ребенка до взрослого / А.С. Сенаторова, Ю.И. Караченцев и др. // Монография. – Харьков: Изд-во ХНМУ, 2009. – С. 94-96.
3. John Chan. Diabetic Nephropathy / Chan John // InTech, Published: April 20, 2012. – P. – 3-5.
4. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря / Д.Д. Іванов, О.М. Корж // Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — 384 с.
5. Дриль І.С. Маркери пошкодження ниркових каналців у дітей із хронічним захворюванням нирок: дис. кандида-

та мед. наук: 14.01.10 / Дриль Інна Сергіївна. – Х. 2011. – 141 с.

6. Рослый И.М., Абрамов С.В. Гипотеза: адаптивное значение ферменемии / И.М. Рослый, С.В. Абрамов // Пат. физ. и экспер. терапия – 2003. – №4. – С. 5–9.

7. Юрьева Э.А. Диагностический справочник нефролога / Э.А. Юрьева, В.В. Длин – М.: Оверлей, 2002. – 96 с.

8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія": протокол надання медичної допомоги дітям хворим на цукровий діабет; протокол надання медичної допомоги дітям із хронічними ускладненнями цукрового діабету. Наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006.

Отримано 12.02.13