

РАННІ МАРКЕРИ ПОРУШЕННЯ ТУБУЛЯРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ДІТЕЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ

Н.І. Макеева, В.М. Цимбал

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета: підвищити ефективність ранньої діагностики діабетичної нефропатії шляхом визначення порушень тубулярної функції нирок у дітей з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу.

Пацієнти та методи. Обстежено 60 пацієнтів (віком 6-17 років), які страждають на ЦД 1-го типу з різною його тривалістю, та 20 дітей групи контролю. Визначено рівні глікозильованого гемоглобіну в крові, мікроальбумінурії (МАУ), L-аланінамінопептидази та α -глюкозидази в сечі.

Результати. У дітей з ЦД виявлено підвищення рівня L-аланінамінопептидази та α -глюкозидази, що свідчить про пошкодження епітелію проксимальних канальців нирок. Дані зміни виявляються до розвитку МАУ.

Висновки. Запропоновано використовувати ці параметри в якості ранніх маркерів порушення тубулярної функції нирок у дітей з ЦД.

Ключові слова: тубулярна функція нирок, цукровий діабет, діти.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі 347 млн людей страждає на цукровий діабет (ЦД) [3]. Згідно з прогнозами експертів, протягом 2005–2030 рр. число випадків смерті від діабету подвоїться, і ЦД стане сьомою причиною смерті в усьому світі. Одним з найбільш загрозливих судинних ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка спричиняє ранню інвалідність і смерть хворих від термінальної ниркової недостатності [5]. При ЦД 1-го типу вона розвивається у 40–50% хворих та посідає перше місце серед причин розвитку хронічної ниркової недостатності в США та країнах Європи [9]. Одним з найбільш вірогідних методів діагностики ДН є мікроальбумінурія (МАУ). Але МАУ свідчить про вже III стадію ДН. Крім того, діагностичне значення має тільки постійна МАУ, тобто визначена тричі протягом 2–3 міс. Водночас, МАУ може визначатися не тільки при ЦД, але й при фізичних навантаженнях, інфекції сечовивідних шляхів, при декомпенсації ЦД, фебрильній температурі, при вадах серця, у підлітків протягом періоду інтенсивного зростання [6]. Тому, незважаючи на наявність науково обґрунтованих методів діагностики хронічних ускладнень ЦД, залишається актуальним пошук ранніх, специфічних маркерів ураження нирок при ЦД. За даними багатьох авторів, функції канальців при ЦД порушуються одними з перших [2]. Відомо, що при ураженні канальцевого епітелію в сечу послідовно виділяються ферменти з різною локалізацією [7]. Тому визначення екскреції реноспецифічних ферментів α -глюкозидази (α -HD) та аланінамінопептидази (L-AP) дасть змогу проводити ранню діагностику ДН ще до розвитку незворотних ускладнень у нирках.

Мета роботи — підвищити ефективність ранньої діагностики ДН шляхом визначення порушень тубулярної функції нирок у дітей з ЦД 1-го типу.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 60 дітей (32 хлопчики і 28 дівчаток), хворих на ЦД 1-го типу, віком 6–17 років. Залежно від тривалості захворювання дітей розподілено на групи: до 1-ї групи включено 10 дітей (середній вік — 14,64±1,63 року) з тривалістю захворювання до 1 року, до 2-ї — 25 дітей (середній вік — 12,09±0,93 року) з тривалістю захворювання 1–5 років, до 3-ї — 10 хворих (середній вік — 12,09±0,93 року) з тривалістю ЦД понад 5 років та нормоальбумінурією, до 4-ї — 15 дітей (середній вік — 13,21±0,89 року) з тривалістю захворювання понад 5 років і ДН в стадії МАУ. До групи контролю увійшло 20 практично здорових дітей аналогічного віку, що не

мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про будь-яке хронічне захворювання, а також про гострий перебіг хвороб протягом останніх 2 місяців.

Усіх дітей обстежували згідно з протоколами діагностики та лікування дітей, хворих на ЦД [4]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали розрахунковим шляхом за формулою Шварца.

Рівень МАУ у добовій сечі встановлювали шляхом осаду поліетиленгліколя комплексу «антиген-антитіло» методом кінцевої точки за допомогою стандартного набору виробництва I.S.E.S.r.l. (Італія).

Активність нейтральної α -HD (КФ 3.2.1.20) сечі вимірювали за швидкістю утворення глюкози з мальтози та виражали в мікромолях мальтози, що розпалася за 1 годину. Активність L-AP (КФ 3.4.1.2) визначали кінетичним фотометричним методом із використанням реактивів «Сигма» (США). Активність усіх ферментів відносили до 1 ммоль креатинину сечі. Дослідження проводили на програмованому фотометрі «Стат-ФАКС» (США), спектрофотометрі «СФ-2000 Біо» (Росія).

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 Гауса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку ($S\bar{x}$), стандартне відхилення (S). Для вибірок з 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 H-критерій дисперсійного аналізу Краскла—Уолліса (KW), а відмінності вважалися вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні. Оцінку зв'язку між рядами показників визначали за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r).

Результати досліджень та їх обговорення

Характеристика показників, що визначають перебіг ЦД 1-го типу в обстежених дітей, наведена в табл. 1. Одержані результати засвідчили тривалу гіперглікемію в дітей усіх груп, що підтвердило високий рівень глікованого гемоглобіну ($HbA1c$), без групових відмінностей ($p < 0,05$).

У 20% пацієнтів 1-ї групи та 32% хворих 2-ї групи спостерігалася тенденція до гіперфільтрації. У 30% пацієнтів

Статистичні характеристики деяких показників перебігу цукрового діабету

Ознака	Стат. показники	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 \pm 0,19	2,87 \pm 0,18	7,32 \pm 0,52	9,23 \pm 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)

Статистичні характеристики показників ферментів у сечі дітей, хворих на цукровий діабет, Me (Lq;Uq)

Показник	Контроль	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)
α -HD, мU/мл	8,36 (6,55; 11,24)	9,82 (9,73; 10,15)	16,32 (15,92; 16,64)	10,35 (9,94; 10,51)	9,12 (8,72; 9,31)
L-AP, нкат/1ммоль креатина	4,8 (4,5; 5,1)	5,8 (5,5; 6,2)	6,5 (6,4; 6,8)	6,4 (6,3; 6,8)	5,9 (5,7; 6,1)

3-ї групи та в 40% хворих 4-ї групи з тривалістю ЦД понад 5 років знизилася ШКФ. Це пов'язано з виснаженням фізіологічних компенсаторних механізмів та прогресуванням ДН, ще до появи МАУ.

Результати проведеного дослідження рівнів ферментурії у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, наведено в табл. 2.

Після проведеного аналізу статистичних характеристик множинного порівняння показників ферментів у сечі встановлено, що критерій Краскла–Уолісса (H) за всіма параметрами був високо значущим (табл. 3). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значуще різняться між собою, а рівень лабораторних показників, що досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Після проведення послідовного порівняння зазначених показників нами визначено статистично значуще підвищення вмісту L-AP у сечі порівняно з контролем, у дітей усіх груп (відповідно $p_{k-1}=0,0009$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0000$, $p_{k-4}=0,0000$). Під час попарного порівняння між групами визначено деякі вірогідні відмінності (табл. 3). Рівень L-AP достовірно не відрізнявся в дітей 1-ї та 4-ї групи та 2-ї і 3-ї групи.

При дослідженні рівня α -HD визначено статистично значуще підвищення цього показника у хворих 2-ї та

3-ї групи, порівняно з групою контролю (відповідно $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,017$). Показник α -HD достовірно не відрізнявся в дітей 1-ї та 4-ї групи порівняно з групою контролю (відповідно $p_{k-1}=0,0567$, $p_{k-4}=0,1487$). Під час попарного порівняння між групами визначено достовірні відмінності.

Проведений аналіз результатів дослідження рівня лізосомального ферменту L-AP дав змогу діагностувати порушення цілісності тубулярного апарату нирки серед обстежених дітей із ДН. Достовірне підвищення рівня L-AP у дітей всіх груп, порівняно з групою контролю, засвідчило порушення каналцевої реабсорбції.

Оскільки α -HD сечі має виключно ниркове походження [1], підвищення її активності у пацієнтів з ЦД 1-го типу насамперед вказує на залучення каналців нефрону у патологічний процес. Так, у дітей 2-ї та 3-ї групи зафіксовано достовірне підвищення α -HD сечі. А у пацієнтів 1-ї групи з тривалістю захворювання до 1 року порівняно з групою контролю статистичних відмінностей не виявлено. Це може свідчити про компенсаторне збереження структурно-функціонального стану епітелію каналців. Також нами виявлено зниження активності α -HD сечі у дітей 4-ї групи з тривалістю захворювання понад 5 років та МАУ порівняно з високими показниками ферментурії інших груп. Скоріше за все,

Статистичні характеристики множинного та попарного порівняння активності L-AP та α -HD обстежених дітей з діабетичною нефропатією

Статистичні критерії порівняння та рівень їх значущості		L-AP	α -HD
KW	H	54,39451	53,79884
	p	0,0000	0,0000
MW	p	$p_{1-2}=0,0003^*$	$p_{1-2}=0,0000^*$
		$p_{1-3}=0,007^*$	$p_{1-3}=0,031^*$
		$p_{1-4}=0,4053$	$p_{1-4}=0,0005^*$
		$p_{2-3}=0,4449$	$p_{2-3}=0,0000^*$
		$p_{2-4}=0,0000^*$	$p_{2-4}=0,0000^*$
		$p_{3-4}=0,0019^*$	$p_{3-4}=0,0000^*$

Примітка. * – вірогідна різниця при попарному порівнянні.

це обумовлено порушенням канальцевого апарату з формуванням склерозу [8].

Висновки

Таким чином, у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, в сечі встановлено підвищений рівень реноспецифічних ферментів L-AP та α -ND. Канальцева дисфункція спостерігалася вже на першому році ЦД, що свідчило про ураження епітелію канальців на ранніх стадіях ДН, ще до появи МАУ. Функція канальців нирок, що оцінювалася за рівнем активності екскреції ферментів, погіршувалася у міру

наростання тяжкості ДН. Визначення рівнів L-AP та α -ND можна використовувати для ранньої діагностики порушень тубулярної функції нирок у дітей із ДН.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки формування й прогресування ДН відбувається ще до появи МАУ, слід у подальшому провести пошук ранніх маркерів ураження тубулярного та гломерулярного апаратів нирок; також доцільно вивчити особливості обміну сполучної тканини, що дасть змогу на ранніх етапах визначати формування нефросклерозу та розробити заходи адекватної ренопротекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белова М.А. Диагностика функционального состояния и степени повреждения почечных канальцев I типа у детей, больных сахарным диабетом I типа: дис. канд. мед наук: 14.00.09 / Марина Анатольевна Белова. — Оренбург, 2008. — 137 с.
2. Дриль І.С. Маркери пошкодження ниркових канальців у дітей із хронічним захворюванням нирок: дис. кандидата мед. наук: 14.01.10 / Інна Сергіївна Дриль. — Х., 2011. — 141 с.
3. Інформаційний бюлетень / ВООЗ. — 2012. — Вересень, № 312.
4. 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: наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254. — Режим доступу: — <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
5. Сахарный диабет от ребенка до взрослого / А.С. Сенаторова, Ю.И. Караченцев, Н.А. Кравчун и др. — Х.: Изд-во ХНМУ, 2009. — С. 94—96.
6. Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия / В.Н. Хирманов // Тер. архив. — 2004. — №9. — С. 78—84.
7. Шулуток Б.И. Нефрология—2002. Современное состояние проблемы / Б.И. Шулуток. —СПб.: Ренкор, 2002. — 780 с.
8. Mezzano S. Angiotensin II and Renal Fibrosis / S. Mezzano, M. Ruiz-Ortega, J. Egido // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 635—640.
9. Nephropathy in Diabetes (American Diabetes Association) // Diabetes Care. — 2004.— Vol. 1. — P. 79—83.

РАННИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ТУБУЛЯРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Н.И. Макеева, В.Н. Цымбал

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель: повысить эффективность ранней диагностики диабетической нефропатии путем определения нарушений тубулярной функции почек у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа.

Пациенты и методы. Обследовано 60 пациентов (6–17 лет), страдающих сахарным диабетом (СД) 1-го типа с различной его длительностью, и 20 практически здоровых детей группы контроля. Определены уровни гликозилированного гемоглобина в крови, микроальбуминурии (МАУ), L-аланинаминопептидазы и α -глюкозидазы в моче.

Результаты. У детей с СД выявлено повышение уровня L-аланинаминопептидазы и α -глюкозидазы, что свидетельствует о повреждении эпителия проксимальных канальцев. Данные изменения выявляются до развития МАУ.

Выводы. Предложено использовать эти параметры в качестве ранних маркеров нарушения гломерулярной и тубулярной функции почек у детей с СД.

Ключевые слова: тубулярная функция почек, сахарный диабет, дети.

EARLY MARKERS OF TUBULAR KIDNEY FUNCTION DISORDERS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

N.I. Makeeva, V.N. Tsybal

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Objective: To improve the effectiveness of early diagnosis of diabetic nephropathy by the way of identification of tubular kidney function disorders in children with type 1 diabetes mellitus (DM).

Patients and methods. A total of 60 patients of (6–17 years) with type 1 diabetes mellitus (DM) with its different duration and 20 healthy children of the control group were under observation. Glycosylated hemoglobin levels in the blood, microalbuminuria (MAU), L-alanine amino peptidase and α -glucosidase in the urine are determined.

Results. In children with diabetes mellitus were found increased levels of L-alanine amino peptidase and α -glucosidase, which indicates about the damage of epithelium of proximal tubules. The data of changes are detected before the development of microalbuminuria.

Conclusions. It is proposed to use these parameters as early markers of tubular kidney function disorders in children with diabetes mellitus.

Key words: tubular kidney function, diabetes mellitus, children.