

УДК: 616.379-008.64-06:[616.61.+616.24-005]

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕСПІРАТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ

Оспанова Т.С., Заозерська Н.В.*

Харківський національний медичний університет, проспект Леніна, 4, 61022

Харків, Україна

(отримана 18.01.2013, опублікована 15.04.2013)

Метою нашої роботи було дослідження експресії молекул адгезії та скринування показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на діабетичну нефропатію на різних етапах розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Виявлено інтеркореляційні взаємозв'язки між рівнями молекул E-селектину, sICAM, sVCAM й МАУ, протеїнуриєю при ХХН 1 ст. та показниками ФЗД й креатиніном при ХХН 3 ст. Виявлені дані сприятимуть розробці ранніх критеріїв прогнозування ураження нирок та легенів при цукровому діабеті.

Ключові слова: цукровий діабет, молекули адгезії, функція зовнішнього дихання.

*nzaozerskaya@yahoo.com

Вступ.

В зв'язку з неухильним ростом розповсюдженості цукрового діабету (ЦД), не дивлячись на сучасні лікувальні заходи, спостерігається прогресуюче збільшення кількості хворих, що страждають на діабетичну нефропатію (ДН). При ЦД зміни в ендотеліальних клітинах приводять до посилення прокоагулянтних властивостей, підвищення експресії лейкоцит-зв'язуючих адгезивних молекул та тканинних факторів росту. За даними деяких авторів, стимуляція адгезивних властивостей клітин білої крові сприяє їх прикріпленню до ендотелію та розвитку локальних запальних реакцій та ангіопатії. При ЦД відновлення ураженого ендотелію мікросудин різко порушується.

При дослідженні ролі молекул адгезії лейкоцитів в розвитку ретіно- та нефропатії основна увага приділяється представникам сімейств селектинів та імуноглобулінів (міжклітинній та поверхневій молекулам - sICAM - 1,2,3 і sVCAM - 1) [8, 9]. Дослідники вважають, що ендотеліальна дисфункція при ЦД асоціюється із підвищеним вмістом E-селектину та sVCAM - 1, які приймають участь у ангіогенезі. Ці молекули були знайдені як у артеріальній стінці, так і у гломерулах.

За даними інших авторів, при вперше виявленому ЦД 1 типу на початку відмічається зростання вмісту E-селектину, а при тривалому перебігу та відсутності ускладнень його концентрація залишається високою, але не більше за початкові рівні. При наявності важких судинних ускладнень (ДН, ретинопатії) рівень E-селектину перевищує нормальні рівні вдвічі. При вивченні генезу діабетичної ретинопатії ряд авторів встановив підвищення рівня розчинних форм E-selectin, sICAM-1 і sVCAM -1 на різних стадіях ускладнень [6]. Примітно, що підвищення вмісту E-селектину, встановлене вже на

ранніх стадіях захворювання, спостерігалось при нормальному рівні холестерину, тригліцеридів і відсутності мікроальбумінурії.

Інші науковці відмічають підвищення рівнів sVCAM-1 та E-селектину при діабетичній ретинопатії, при чому експресія E-селектину знайдена на ранніх стадіях ураження сітківки, а sVCAM-1 – при проліферативних стадіях [2].

Предметом дискусії є зв'язок молекул адгезії з рівнем глікованого гемоглобіну - HbA1c. J. Forrester, L. Cominacini та ін. підтверджують наявність позитивного зв'язку цих показників. P.Fasching, K.Hirata не розділяють цієї точки зору. Більшості авторів доки не вдалося встановити взаємозв'язок досліджуваних маркерів з мірою компенсації ЦД.

Експресія sICAM-1 виявлена при імунологічному типуванні в каналцях та клубочках нирок на ранніх стадіях ДН при невеликій тривалості ЦД 1 типу, навіть раніше ніж поява sICAM - 1 у сироватці крові. Активація синтезу sICAM-1 при ЦД пов'язана із якістю глікемічного контролю, ступенем альбумінурії, наявністю артеріальної гіпертензії.

Багато дослідників розглядають діабетичну мікроангіопатію, як системний процес, який захоплює легені так само, як інші органи. Альвеолярно-капілярна сітка легенів є найбільшим мікросудинним органом в організмі людини, тобто ендотеліальна дисфункція, як прояв діабетичної ангіопатії, захоплює легені також. При обстеженні дихальної системи при ЦД відмічаються особливості розвитку гострих та хронічних запальних змін в легеневій тканині, та підкреслюється значний ступінь розповсюдженості запалення при ЦД, його схильність до деструкції, подовженого перебігу та рецидивування (при туберкульозі, бактеріальній, грибковій пневмоніях, нозокоміальних ураженнях) [7]. Дослідниками

встановлено підвищення концентрації циркулюючих CD8+, інтерлейкінів-6, -8, -1 β , ФНО- α , лейкоцитарних молекул адгезії (sICAM-1), E-селектину та гострофазових білків, не тільки в період загострення, але й ремісії. Тимчасовий притік нейтрофілів до респіраторного тракту в результаті запальної відповіді в основному передається E-селектином. Кількість сироваткової sICAM - 1 корелює з важкістю клінічних проявів захворювань і може служити ознакою активності процесу та деструкції тих клітин, де вона експресується. Експресія молекул адгезії є проявом ендотеліальної дисфункції та запалення бронхів, яке грає провідну роль в патогенезі ХОЗЛ [1,3].

Зміни, що відбуваються в легенях при ЦД впливають на дихальну функцію: в публікаціях закордонних дослідників привертають увагу зміни вентиляційного патерну, редукція життєвої ємності легенів та підвищення кисневої потреби в умовах спокою при діабеті [4, 5]. В деяких дослідженнях довготривале обстеження виявляло зниження ОФВ₁ (об'єму форсованого видиху за першу секунду) та ФЖСЛ (форсованої життєвої ємність легенів) у пацієнтів, що страждали на ЦД. Davis et al. [4, 10] аналізував вплив глікемічного контролю на рівні ОФВ₁ та ФЖСЛ - встановлено кореляцію між рівнем зниження ФЖСЛ та рівнем підвищення HbA_{1c}.

Враховуючи вищенаведені факти, цікавим є більш поглиблене вивчення кореляційних зв'язків між рівнями адгезивних молекул: E-селектину, sICAM, sVCAM та показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих із діабетичною ангіопатією. *Метою нашої роботи* було дослідження молекул адгезії при ДН на різних етапах її прогресування та розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), яке сприятиме поглибленню уявлень про механізми цього тяжкого ускладнення ЦД, допоможе виявити ранні маркери ураження нирок та легенів, критерії прогнозу та ефективності лікування, дозволить обґрунтувати необхідність і можливості корекції на різних етапах діабетичної нефропатії.

Матеріали і методи дослідження.

Нами було проведено обстеження хворих на ЦД у ендокринологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ ЦМЕД та МК». Був досліджений 61 пацієнт із різними стадіями ХХН: ДН. Основна група складалася із 35,2% чоловіків та 64,8% жінок у віці від 18 до 84 років ($M \pm m = 49,13 \pm 12,32$ років). Загальна тривалість ЦД коливалася від 2 до 28 років ($M \pm m = 12,4 \pm 7,2$ років). Серед хворих переважали хворі на ЦД 1 типу - 63,93%, на ЦД 2 типу страждали 36,07%.

Всі хворі були розділені на три групи: 1 група (n=14) – з відсутністю мікросудинних ускладнень (ДН без мікроальбумінурії (МАУ)); 2 група (n=32) – з початковими стадіями ураження мікросудинного русла (нефропатією на стадії мікроальбумінурії – ДН з МАУ); 3 група (n=15) – з вираженими судинними ускладненнями (нефропатією на стадії протеїнурії – ДН з ПУ). Всі вони були співставні за статтю, віком, ступенем компенсації ЦД.

Всі пацієнти були обстежені за загальною прийнятною схемою: виявлення скарг, анамнезу, зовнішніх ознак, дослідження загального аналізу крові,

сечі, глюкози, загального білку, креатиніну, сечовини, глікованого гемоглобіну сироватки крові, ультразвукове дослідження нирок, визначення МАУ, за допомогою формули Кокрофта-Голта відбувався розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Спірографічне визначення показників функції зовнішнього дихання проводилось на апараті Spirolab_II_MIR.

В якості контрольної групи ми дослідили 12 здорових осіб (5 чоловіків, 7 жінки) ($M \pm m = 35 \pm 11,2$ років).

Дослідження вмісту sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1 у сироватці крові проводилося на базі лабораторії Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру у всіх пацієнтів однократно при госпіталізації за допомогою імуноферментних наборів для кількісного визначення виробництва Bender MedSystems (Австрія).

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 2010. Розрахунки параметрів вибірок здійснювалися за загальноприйнятими методиками, достовірність розбіжностей показників в різних вибірках оцінювалася з використанням параметричних критеріїв (t-критерій Ст'юдента (p), критерій Фішера(P)), достовірність вважалася установленою, якщо її вірогідність була не менш 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення.

Клініко-лабораторне обстеження показало, що у пацієнтів I групи зафіксовано підвищення рівня молекули адгезії sICAM-1 ($M \pm m = 1495,72 \pm 15,34$ нг/мл), що досягла статичної значущості ($p < 0,001$) в порівнянні із контрольною групою (рис. 1.). Достовірне підвищення sICAM-1 мало місце у хворих II групи ($M \pm m = 1582,36 \pm 17,54$ нг/мл) в порівнянні із групою контролю та пацієнтами I групи ($p < 0,001$) та в хворих III групи ($M \pm m = 1692,81 \pm 16,71$ нг/мл), у порівнянні із контролем та II групою ($p < 0,001$). Тобто мала місце тенденція до поступового зростання рівня розчинної молекули адгезії по мірі прогресування ураження мікросудинного русла. Отже кількість сироваткової sICAM-1 корелює з важкістю клінічних проявів захворювань і може служити ознакою активності процесу та деструкції клітин ниркового ендотелію.

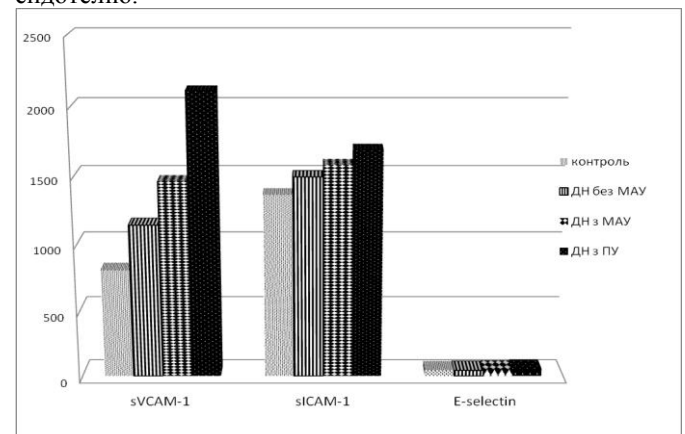


Рис. 1 - Динаміка показників молекул адгезії в залежності від виразності ДН

структурі, він складав у цій групі КЛ = 2,05%, що означає, що система менш напружена, ніж попередня.

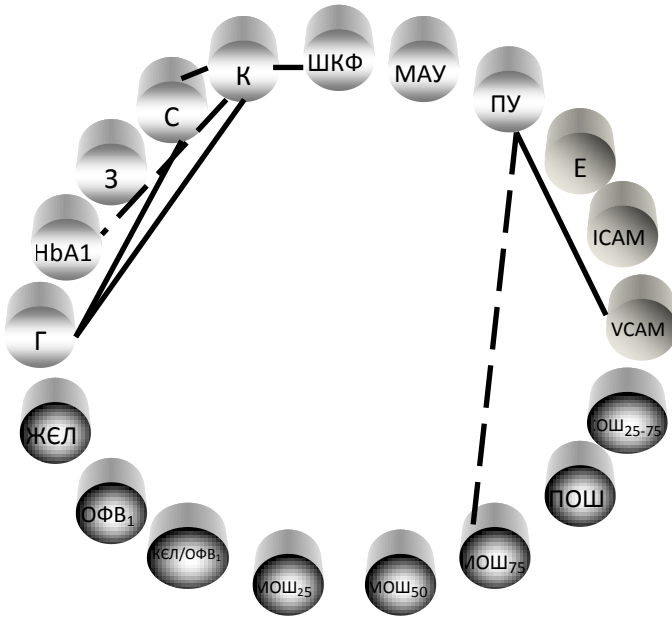


Рис. 3 - Кореляційна структура показників у хворих на ЦД ХХН 2 ст.
 — Пряма кореляція — Зворотня кореляція

Характеристику матриці інтеркореляцій показників представлено на рис. 3, з якої можна зробити висновок, що зберігається двоплеядна матриця ознак. Так, у першій плеяді показник глюкози прямо корелював із рівнем креатиніну та сечовини ($r=0,61$; $p<0,05$) та ($r=0,44$; $p<0,05$), тоді як глікований гемоглобін зворотно корелював із рівнем креатиніну ($r=-0,47$; $p<0,05$), який був пов'язаний із сечовиною ($r=0,51$; $p<0,05$) та ШКФ ($r=0,79$; $p<0,05$). Тобто продовжується патогенетична низка ураження судин гіперглікемією із подальшим погіршенням функціональних показників нирок.

Другу плеяду формують 3 ознаки: sVCAM прямо корелював із протеїнурією ($r=0,50$; $p<0,05$), яка зворотно корелювала із МОШ 75 ($r=-0,430$; $p<0,05$), що характеризує подальшу експресію sVCAM на тлі гіперглікемії, яка патогенетично зумовлює появу та прогресування протеїнурії, а в легеневій тканині натомість проходять зміни, які відбивають якісні обструктивні зміни ФЗД.

Аналізуючи матрицю інтеркореляцій у хворих із ЦД та ХХН 3-4 ст. та кореляційну структуру, відображену на рис.4, слід відмітити багаточисленність її будови. Найбільш значущою ознакою в цій системі була ШКФ, яка прямо корелювала із МОШ 75 ($r=0,75$; $p<0,05$), МОШ 50 ($r=0,78$; $p<0,05$) та СОШ 25-75 ($r=0,78$; $p<0,05$), та зворотно із креатиніном ($r=-0,83$; $p<0,05$), який в свою чергу зворотно корелював із індексом Тифно ($r=-0,77$; $p<0,05$). Крім того, МОШ 50 та СОШ 25-75 прямо корелювали із загальним білком ($r=0,76$; $p<0,05$) та ($r=0,84$; $p<0,05$), що зворотно відноситься до МАУ ($r=-0,81$; $p<0,05$). Глюкоза сироватки крові виявила зворотну кореляцію із показником ПОШ ($r=-0,80$; $p<0,05$).

Якщо виходити із вище розглянутих ознак, слід зробити висновок, що при ХХН 3-4 ст. тригерна роль E-селектину, sICAM, sVCAM вже закінчилася і вони не мають значущого впливу на подальше прогресування мікроангіопатії. Тоді як на перший план виступають азотемічні показники функціонального стану нирок, які зумовлюють виразний вплив на погіршення численної низки показників ФЗД.

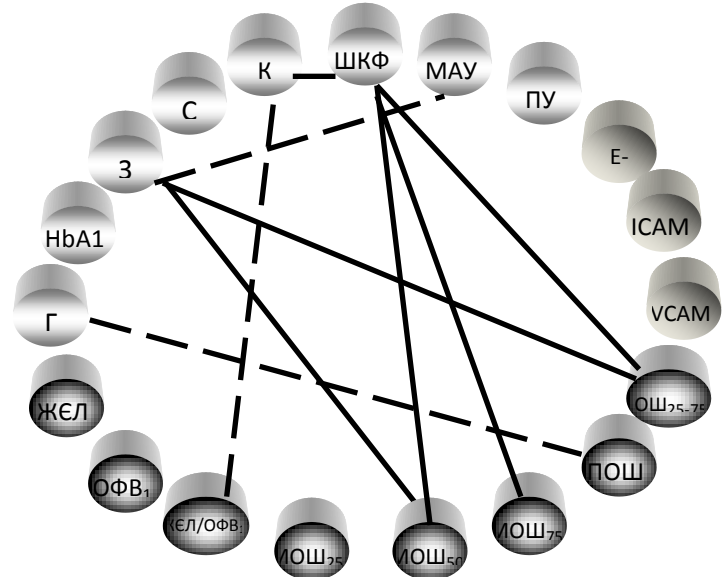


Рис. 4 - Кореляційна структура показників у хворих на ЦД ХХН 3-4 ст.
 — Пряма кореляція — Зворотня кореляція

Висновки.

Адгезивні молекули - E-селектин, sICAM-1, sVCAM-1 слід віднести до ранніх маркерів діабетичних мікроангіопатій.

На пізніх етапах мікроангіопатії E-селектин прогностичного та діагностичного значення не має. Навпаки рівні sVCAM-1 та sICAM-1 достовірно підвищуються вже на доклінічних стадіях ураження судин, та зростають по мірі їхнього прогресування, що може бути маркером прогресування діабетичної мікроангіопатії.

Підвищення рівня sVCAM-1 у хворих на ЦД корелює зі стадією хронічної хвороби нирок, що вказує на можливість пріоритетного використання цього тесту для ранньої діагностики ускладнень ЦД.

У хворих із ЦД по мірі прогресування ХХН (сповільнення швидкості клубочкової фільтрації) з'являються та прогресують обструктивні порушення зовнішньої функції легенів, що відображає зміни, які виникають в базальній мембрані легенів та бронхів.

З метою ранньої діагностики розвитку порушень функції зовнішнього дихання у хворих на ЦД рекомендується проводити спірометричне дослідження із визначенням основних спірометричних показників – ОФВ1, МОШ25, МОШ50, МОШ75, що можуть розглядатися як ранні маркери якісної бронхіальної обструкції при діабетичному ураженні легенів.

Список опрацьованої літератури:

1. Балаболкин И.И. Применение гепона у часто болеющих детей с бронхиальной астмой/ И.И. Балаболкин, И.В.Рылеева, Т.Б.Сенцова, Т.Н.Короткова// Педиатрия. – 2009. - № 2 (87). – С. 26-30.
2. Киселева, М.А. Клинико-диагностическое значение молекулы межклеточной адгезии в распознавании стадий микроангиопатий у больных сахарным диабетом типа 1: Дис. канд. мед. наук / М.А. Киселева// ГОУ ВПО АГМА Росздрава Астрахань. - 2005.-138с.
3. Панина И.Ю. Поверхностная сосудистая молекула адгезии-1 при хронической болезни почек / И.Ю. Панина // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. - №3 (11). – С.23-29.
4. Davis A.W. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study / A.W.Davis, M.Knuiman, P.Kedall et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 752-757.
5. Kaminsky D. Spirometry and diabetes: implications of reduced lung function/ D. Kaminsky // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 837-838.
6. Knudsen S.T. E-selectin-inducing activity in plasma from type 2 diabetic patients with maculopathy / S.T.Knudsen, C.H.Foss, P.L.Poulsen et al. // Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab. – 2003. – Vol.284. – P.E1-6.
7. Kuzemski K. Diabetic pulmonary microangiopathy - fact of fiction? / K.Kuzemski, K.Specjalsli, E.Jassem//Endocrinologia polska/ - 2011. – №. 2.- Vol. 62. –P. 171-175.
8. Maurus C.F. Hypoxia and reoxygenation do not upregulate adhesion molecules and natural killer cell adhesion on human endothelial cells in vitro / C.F.Maurus, D.Schmidt, M.K.Schneider et al.// Eur.J.Cardiothorac.Surg. – 2003. - № 23. – P.976-83.
9. Ziegelstein R.C. Hypoxia/reoxygenation stimulates Ca²⁺-dependent ICAM-1 mRNA expression in human aortic endothelial cells / R.C. Ziegelstein, C.He, Q. He// Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. - № 10. – P.68-73.
10. Yeh H. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study/ H.Yeh, N.M.Punjabi, N.Wang, J.Pankow et al.// Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 741-746.

Табл. 1 - Показники ФЗД в залежності від стадії ХХН у хворих на ЦД 1 типу

Показник	ХХН 1 ст. (n=33)	ХХН 2 ст. (n=17)	ХХН 3 ст. (n=5)	ХХН 4 ст. (n=3)	Контрольна група (n=9)
ЖЄЛ, %	107,42±9,22	105,58±13,68	97,25±8,1	106,5±2,5	109,11±7,35
ОФВ ₁ , %	107,25±10,67	105,83±14,8	95,75±11,8*	95±1*	117,89±6,85
ОФВ ₁ /ЖЄЛ, %	103,87±5,08	104,08±6,5	103,75±8,66	93±2*	112±4
МОШ ₂₅ , %	94,46±1,4**	87,33±1,4**	89,85±2,13**	85±1,3*	120,11±11,71
МОШ ₅₀ , %	97,87±1,8**	94,58±2,1**	89±3,8**	64±5*	123,22±16,13
МОШ ₇₅ , %	93,5±2,6**	95,17±2,8**	75,75±2,5**	52±3*	126,89±18,56
ПОШ _{вид.} , %	93,83±1,1**	89,17±1,0**	82±2,4**	93,5±4,5	107,44±11,3

* – p<0,01; **p<0,05 – у порівнянні із контрольною групою

Табл. 2 - Показники ФЗД в залежності від стадії ХХН у хворих на ЦД 2 типу

Показник	ХХН 1 ст. (n=39)	ХХН 2 ст. (n=17)	Контрольна група (n=9)
ЖЄЛ, %	100±13,6	101,8±13,9	109,11±7,35
ОФВ ₁ , %	98,8±1,7**	99±1,3**	117,89±6,85
ОФВ ₁ /ЖЄЛ, %	104,66±8,4	102,37±8,4	112±4
МОШ ₂₅ , %	93,6±1,5**	84,87±1,9*	120,11±11,71
МОШ ₅₀ , %	94,46±2,5**	89,25±1,6**	123,22±16,13
МОШ ₇₅ , %	85,6±3,1**	93±2,7*	126,89±18,56
ПОШ _{вид.} , %	89,71±1,1**	86,62±1,6	107,44±11,3

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ**

*Оспанова Т. С., Заозерская Н. В.**

Харьковский национальный медицинский университет, проспект Ленина, 4, 61022

Харьков, Украина

Целью нашей работы было исследовать экспрессию молекул адгезии и скрининг показателей функций внешнего дыхания у больных с диабетической нефропатией на разных этапах развития хронической болезни почек. Выявлена корреляция между уровнями молекул E-селектину, sICAM, sVCAM и MAU, протеинурией при хроническом заболевании почек 1 ст. и показателями функций внешнего дыхания и креатинином при хронической болезни почек 3ст. Полученные данные способствуют разработке ранних критериев прогнозирования поражений почек и легких при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, молекулы адгезии, функция внешнего дыхания.

**CLINICO-PATHOGENETIC PECULARITIES OF RESPIRATORY FUNCTION DISORDERS
IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

*Ospanova T. S., Zaozerska N. V.**

Kharkiv National Medical University, 4 Lenin Avenue, 61022

Kharkiv, Ukraine

The scope of the article was to study expression of adhesion molecules and screen respiratory functions in the patients with diabetic nephropathy of different chronic renal disease progression. Interaction between on the one hand: E-Selectine molecule levels, sICAM, sVCAM and MAU, proteinuria of first-state chronic renal disease, and on the other hand respiratory functions and creatinine of third-state chronic renal disease. Obtained data will be useful for early prognosis of renal irritation and pulmonary affection signs of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, adhesion molecules, respiratory function.