

Ю.О. Маніщенкова, Л.В. Шкала

## МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ЗА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

Луганський державний медичний університет, Луганськ

### ВСТУП

Останнім часом спостерігається значна розповсюдженість і постійне зростання числа випадків поєднаної патології, що обумовлено старінням населення, впливом екологічних несприятливих чинників, урбанізацією, гіподинамією, нераціональним харчуванням, порушенням режиму праці та відпочинку [1]. Особливу увагу привертає поєднана патологія, яка включає одне з найбільш поширених захворювань — цукровий діабет (ЦД).

Ця увага пояснюється тим, що поширення ЦД у всьому світі нині набуло характеру глобальної неінфекційної епідемії. У розвинених країнах ЦД давно переріс із суто медичної в медико-соціальну проблему [2–4]. Частка хворих на ЦД-2, який трапляється переважно в осіб похилого віку, становить 80–90% від усіх хворих на ЦД [5, 6]. Діабет спричиняє в організмі низку порушень, серед яких насамперед зміни вуглеводного і ліпідного обміну, а також білкового, що тягнуть за собою наступне послаблення імунного захисту. Це є підґрунтям розвитку неспецифічних запальних процесів, зокрема, у сечовивідній системі. У хворих на ЦД пієлонефрит (ПН) спостерігається у 4–5 разів частіше, ніж за відсутності діабету, а на секційному матеріалі ПН виявляється, за даними різних авторів, у 6–18% випадків [7, 8]. Є також повідомлення, що поширеність хронічного ПН за наявності ЦД досягає 35%, що у 7–8 разів більше, ніж у загальній популяції [9]. Загострення хронічного ПН на тлі ЦД супроводжується низкою взаємопов'язаних порушень запального, дисметаболічного та імунного характеру.

Мета дослідження — виявити особливості метаболічних порушень за загострення хронічного ПН у хворих на ЦД 2-го типу.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 137 хворих на ЦД 2-го типу із загостренням хронічного ПН (основна група, вік — 45–80 років) і 34 хворих на ПН без супутнього ЦД (група порівняння), які лікувались в

ендокринологічному та терапевтичному відділеннях Луганської міської багатопрофільної лікарні №5. Серед хворих основної групи було 19 (13,9%) чоловіків і 118 (86,1%) жінок. Розподіл за віком: до 50 років — 16 (11,7%), 51–60 років — 52 (38%), 61–70 років — 48 (35%), понад 70 років — 21 (15,3%) особа. Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Хронічний ПН із давністю захворювання 1–5 років виявлено у 67 (48,9%) пацієнтів, 6–10 років — у 46 (33,6%), понад 10 років — у 24 (17,5%) хворих. ЦД 2-го типу у 23 (16,8%) пацієнтів був вперше виявленим, у 42 (30,7%) давність захворювання складала 1–5 років, у 45 (32,85%) — 6–10 років, у 27 (19,7%) — понад 10 років.

У хворих на ЦД виявлено такі ускладнення: діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок — 89 (65%) випадків, діабетична полінейропатія — 82 (59,8%), діабетична ретинопатія — 53 (38,7%), діабетична енцефалопатія — 27 (19,7%), діабетична нефропатія — 13 (9,5%), синдром діабетичної стопи — 2 (1,46%) пацієнти. Хронічну ниркову недостатність (ХНН) I ступеня мали 6 (4,4%) пацієнтів, II ступеня — 8 (5,4%), III ступеня — 2 (1,46%) особи. Надмірну масу тіла виявлено у 24 (17,5%) пацієнтів, а саме: ожиріння I ступеня — у 4 (2,9%), II ступеня — у 12 (8,76%), III ступеня — у 7 (5,1%), IV ступеня — в 1 (0,73%) хворого.

Серед хворих групи порівняння було 8 (23,5%) чоловіків і 26 (76,5%) жінок. Розподіл за віком був таким: до 50 років — 7 (20,6%) осіб, 51–60 років — 7 (20,6%), 61–70 років — 6 (17,6%) і понад 70 років — 14 (41,2%); за давністю хронічного ПН: 1–5 років — 7 (20,6%), 6–10 — 15 (44,1%), понад 10 — 12 (35,3%) хворих. ХНН I ступеня мали 5 (14,7%) пацієнтів, II ступеня — 1 (2,9%) і III ступеня — 2 (5,9%) хворих.

Спостереження включало клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження. Лабораторні обстеження проводили згідно з уніфікованими методами, затвердженими МОЗ України. Окрім стандарт-

них методів, проведено визначення метаболічних, запальних та імунних показників.

Ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) досліджували спектрофотометрично за методом [10]. Для оцінки стану антиоксидантного захисту (АОЗ) проаналізовано активність ключового ферменту антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази (СОД) методом автоокислення адреналіну [11]. Для дослідження стану запального процесу в нирках додатково вивчали динаміку концентрації чинника некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну- $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ). Кількісне визначення ЧНП- $\alpha$  та ІЛ- $1\beta$  проводили імуноферментним методом із використанням тест-систем «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» та «ІЛ-1 бета-ИФА-БЕСТ» виробництва ЗАТ «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія). Додатково вивчали динаміку концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за фракціями методом преципітації з 3,5% розчином поліетиленгліколю [12]. Про вміст оксиду азоту в організмі хворих судили за сумарним вмістом нітратів і нітритів у сироватці крові, що визначався класичним методом Грися в модифікації О.А. Орлової та співавторів.

Контрольну групу склали донори станції переливання крові без ЦД та ознак запальних захворювань сечостатевої системи.

Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica, розрахованих на статистичну обробку медичної інформації методом варіаційної статистики з підрахунком коефіцієнтів Стьюдента (t) та Спірмена (r).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Початкове обстеження хворих з'ясувало, що загострення хронічного ПН на тлі ЦД 2-го типу характеризується стертим клінічним перебігом. У більшості випадків спостерігався прихований, в'ялий, прогресуючий перебіг: 64 (46,7%) пацієнти відчували безперервний незначний ниючий біль у поперековій ділянці, на відміну від хворих групи порівняння, де цей симптом зафіксовано у 28 (82,35%) випадках. Пацієнти основної групи, як правило, вважали такий біль проявом радикуліту. Деякі хворі (22 особи, 16,1%) мали відчуття мерзлякуватості, важкості та дискомфорту в ділянці попереку, 51 (37,2%) особа не відзначали жодних неприємних відчуттів. Синдром інтоксикації (переважно у вигляді стійкої млявості, слабкості, стомлюваності, астенії, головного болю) виявлено у 129 (94,2%) хворих.

Підвищення температури тіла до фебрильних значень спостерігалось у 29 (21,2%) випадках, до субфебрильних — у 48 (35%), у 60 (43,8%) пацієнтів температура тіла залишалася у межах норми. У групі порівняння підвищення температури тіла до фебрильних значень спостерігалось у 19 (55,9%) хворих, до субфебрильних — в 11 (32,4%), лише 4 (11,7%) особи мали нормальну температуру тіла. Крім того, 2 (5,9%) пацієнти відзначали озноби з наступним рясним потовиділенням, а 9 (26,5%) — підвищене потовиділення у нічний час. Дизуричні розлади (болючість, почастищення, утруднення сечовипускання, ніктурію, помилкові позиви, відчуття невипорожненого сечового міхура) відзначали 97 (70,8%) хворих із ЦД 2-го типу та 27 (79,4%) пацієнтів без ЦД. В основній групі на болючість сечовипускання скаржилися 43 (44,3%) хворих, на його почастищення — 62 (63,9%), 48 (49,5%) осіб турбувала ніктурія. Помилкові позиви, відчуття невипорожненого сечового міхура, утруднення сечовипускання спостерігались у 24 (24,7%) обстежених. У групі порівняння дизуричні прояви розподілилися так: часте, болісне сечовипускання малими порціями — 10 (29,4%) випадків, ніктурія — 3 (8,8%), відчуття невипорожненого сечового міхура — 5 (14,7%), відсутність сечі — 1 (2,9%). У 36 (26,3%) хворих із коморбідною патологією виявлено набряки на обличчі, у 64 (46,7%) — пастозність гомілок, серед хворих лише із загостренням хронічного ПН — у 13 (38,2%) пацієнтів. Симптом Пастернацького був позитивним у третини хворих із поєднаною патологією та у 26 (76,5%) осіб без ЦД.

Прояви декомпенсації ЦД встановлено в усіх обстежених основної групи. Хворі скаржилися на сухість у роті, спрагу, поліурію, у деяких випадках на полідипсію. Пацієнти з діабетичною ангіопатією судин нижніх кінцівок (89 осіб, 65%) і діабетичною полінейропатією (82 пацієнти, 59,8%) скаржилися на біль, зменшення чутливості, затерпність нижніх кінцівок. Хворі з діабетичною ретинопатією (53 особи, 38,7%) відзначали зниження гостроти зору, відчуття туману перед очима.

Всі пацієнти проходили лабораторне обстеження. З отриманих результатів клінічного аналізу крові встановлено, що незначний лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався лише у 23,4% випадків (32 особи) серед хворих основної групи та у 53% (18 осіб) у групі порівняння, анемічний синдром — у третини хворих із коморбідною патологією та у 8 (23,5%) обстежених без ЦД, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) перевищувала

норму у 39 (28,5%) хворих із ЦД 2-го типу та у 21 (61,8%) пацієнта без ЦД. Дослідження вуглеводного обміну на початку лікувального процесу виявило гіперглікемію натще в усіх пацієнтів основної групи з коливанням значень від 7,0 до 25,0 ммоль/л.

Відносна щільність сечі у більшості хворих із коморбідною патологією була в межах норми (від 1010 до 1025), проте у 17 (12,4%) пацієнтів цей показник був знижений. В усіх хворих знайдено лейкоцити в сечі у кількості від 15–20 у полі зору до всього поля зору. У 73 (53,3%) пацієнтів виявлено білок у сечі від 0,033 г/л до 1 г/л. Протеїнурія понад 1 г/л спостерігалася у 9 (6,5%) хворих. Глюкозурію від 5 до 45 г/л встановлено у 123 (89,8%) хворих, а у 21 (15,3%) пацієнта у сечі знайдено ацетон (+), (++) і (+++), що вказувало на наявність кетозу або кетоацидозу. Крім того, у 57 (41,6%) осіб діагностовано бактеріюрію. Лейкоцитурію в аналізі за Нечипоренком знайдено у 118 (86,1%) хворих, показники коливалися від 4000 до 8000 в 1 мл сечі. У хворих групи порівняння відносна щільність сечі у більшості випадків була в межах норми, у 3 (8,8%) пацієнтів цей показник був зниженим. В усіх пацієнтів були лейкоцити в сечі у кількості від 15–20 у полі зору до всього поля зору; еритроцити були присутні у 6 (17,6%) обстежених, у 20 (58,8%) випадках виявлено білок: у 18 (52,9%) хворих — від 0,033 г/л до 1 г/л, у 2 (5,9%) — понад 1 г/л. Крім того, у 12 (35,3%) визначено бактеріюрію, в аналізі за Нечипоренком у 32 (94,1%) — лейкоцити від 4000 до

10000 в 1 мл сечі, у 16 (47%) — еритроцити від 2000 до 5000 в 1 мл сечі.

За даними УЗД ознаки хронічного ПН виявлено у 128 (93,4%) обстежених основної групи, камені в одній або обох нирках мали 8 (5,8%), а ознаки сечо-кислого діатезу — 46 (33,5%) хворих. Крім того, у 75 (54,7%) пацієнтів із поєднаною патологією шляхом УЗД органів черевної порожнини виявлено ознаки хронічного холециститу, з них некалькульозного — у 57 (41,6%), калькульозного — у 18 (13,3%) осіб, а сонографічні ознаки хронічного панкреатиту знайдено у 82 (59,8%) хворих. Серед осіб групи порівняння ознаки хронічного ПН виявлено у 32 (94,1%) обстежених, камені в одній або обох нирках мали 2 (5,9%), а ознаки сечо-кислого діатезу — 6 (17,6%) хворих. Ознаки хронічного некалькульозного холециститу мали 5 (14,7%) пацієнтів, сонографічні ознаки хронічного панкреатиту — 4 (11,7%) хворих.

В усіх хворих виявлено підвищення рівня прозапальних цитокінів — чинника некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) порівняно з групою контролю (таблиця).

Рівень ЧНП- $\alpha$  в основній групі перевищував контроль у 2,86 разу, у групі порівняння — у 3,2 разу. В усіх хворих також відзначено і збільшення вмісту в крові ІЛ-1 $\beta$ , який був збільшений порівняно з контролем в основній групі у 5,28 разу та у групі порівняння у 6,1 разу, що відображає більшу вираженість запального процесу у хворих без ЦД 2-го типу.

Таблиця

Деякі метаболічні показники в обстежених хворих

Показник	Хворі на ЦД 2-го типу із загостренням хронічного ПН	Хворі із загостренням хронічного ПН	Група контролю
ЧНП- $\alpha$ , пг/мл	6,27 $\pm$ 0,065*	7,06 $\pm$ 0,18* **	2,192 $\pm$ 0,103
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	30,73 $\pm$ 0,62*	35,26 $\pm$ 1,23* **	5,818 $\pm$ 0,279
СОД, ум.од.	78,48 $\pm$ 0,76*	86,89 $\pm$ 1,09* **	35,43 $\pm$ 0,57
АДФГ <sub>спонтанна ОМБ</sub> , Е	0,271 $\pm$ 0,002*	0,326 $\pm$ 0,09*	0,224 $\pm$ 0,002
КДФГ <sub>спонтанна ОМБ</sub> , Е	2,604 $\pm$ 0,018*	2,74 $\pm$ 0,03* **	2,174 $\pm$ 0,006
АДФГ <sub>металкаталізована ОМБ</sub> , Е	0,265 $\pm$ 0,002*	0,277 $\pm$ 0,002* **	0,218 $\pm$ 0,001
КДФГ <sub>металкаталізована ОМБ</sub> , Е	2,546 $\pm$ 0,02*	2,819 $\pm$ 0,023* **	2,167 $\pm$ 0,008
ЦІК <sub>загальні</sub> , г/л	4,14 $\pm$ 0,19*	3,78 $\pm$ 0,09*	1,838 $\pm$ 0,09
ЦІК <sub>великі</sub> , г/л	1,47 $\pm$ 0,07*	1,98 $\pm$ 0,03* **	0,963 $\pm$ 0,05
ЦІК <sub>середні</sub> , г/л	1,58 $\pm$ 0,07*	1,32 $\pm$ 0,02* **	0,59 $\pm$ 0,03
ЦІК <sub>дрібні</sub> , г/л	1,09 $\pm$ 0,06*	0,48 $\pm$ 0,03* **	0,285 $\pm$ 0,014
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкг/мл	7,45 $\pm$ 0,09*	8,98 $\pm$ 0,1* **	4,047 $\pm$ 0,148
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкг/мл	11,37 $\pm$ 0,08*	12,18 $\pm$ 0,09* **	5,287 $\pm$ 0,145

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем, \*\* —  $p < 0,05$  між хворими основної групи та групи порівняння.

Виявлено зміни активності ферменту системи антиоксидантного захисту — СОД у сироватці крові. У хворих із загостренням хронічного ПН на тлі ЦД 2-го типу відзначено зростання активності СОД у 2,21 разу порівняно з контролем, а у хворих групи порівняння — у 2,45 разу, що пов'язано з активацією прооксидантних процесів.

Аналіз вмісту продуктів спонтанної ОМБ у сироватці хворих основної групи показав вірогідне підвищення рівня похідних динітрофенілгідрозонів порівняно з контролем. Оцінка металкаталізованої ОМБ встановила істотне збільшення ступеня деструкції білків. Порівняно з групою контролю у хворих із супутньою патологією показники АДФГ були збільшені в 1,22 разу, КДФГ — в 1,17 разу, у пацієнтів без супутньої патології — в 1,27 разу та в 1,3 разу відповідно. Виявлені зміни вказують на більш виражену активацію процесів пероксидації у пацієнтів із наявністю лише ПН.

У хворих із поєднаною патологією показники ЦІК перевищували контроль, що свідчить про більшу активність автоімунних процесів у цих пацієнтів. Вміст NO<sub>2</sub>- і NO<sub>3</sub>- у сироватці крові хворих із поєднаною патологією вірогідно перевищував показники контрольної групи у 1,84 і 2,15 разу, у групі порівняння — у 2,2 і 2,3 разу відповідно. Виявлено помірну кореляційну залежність ( $r=+0,352$ ) між вмістом прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  та NO.

### ВИСНОВКИ

1. У результаті обстеження хворих виявлено клінічні особливості хронічного ПН, поєданого з ЦД 2-го типу: латентність перебігу, мало- або безсимптомні форми загострення. Найбільш помітними були явища декомпенсації вуглеводного обміну, сечовий синдром і синдром загальної інтоксикації. Загострення хронічного ПН на тлі ЦД 2-го типу супроводжувалося вираженими дизметаболічними процесами.

2. Больовий синдром у хворих із поєднаною патологією траплявся в 1,8 разу рідше, ніж у хворих без супутнього ЦД, а синдром загальної інтоксикації — в 1,2 разу частіше.

3. Активність запального процесу була більшою у хворих із загостренням хронічного ПН без ЦД 2-го типу, що підтверджувалося підвищенням вмісту ІЛ-1 $\beta$  і ЧНП- $\alpha$  в 1,2 разу порівняно з показниками у пацієнтів із поєднаною патологією.

4. Виявлено тенденцію до посилення процесів окислення білкових молекул, з наступною їх деструкцією, в обох групах хворих. Також відзначено збільшення активності СОД, що вказує на напру-

ження системи антиоксидантного захисту за загострення хронічного ПН.

5. Зміни показників ЦІК свідчать про активацію автоімунних процесів, надто за рахунок збільшення дрібномолекулярних комплексів, причому більш значущі зміни виявлено у хворих із поєднаною патологією.

6. Вміст нітратів і нітритів у хворих без супутнього ЦД 2-го типу був більшим, ніж у хворих із поєднаною патологією, що вказує на пригнічення запальної реакції в останніх.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Ткаченко Е.И.* Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. — 2004. — № 2. — С. 67–71.
2. *Тронько Н.Д.* Современные проблемы диабетологии // Журн. АМН України. — 2000. — № 3. — С. 460–470.
3. *Зиммет П.* Быстрый рост распространенности сахарного диабета II типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 3 (29). — С. 5–7.
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. — М.: 2003. — С. 76–78.
5. *Корсак Ю.В.* Вікові аспекти компенсації цукрового діабету / Ю.В.Корсак, М.М.Кишко, Й.І. Пічкач, О.М. Крафчик // Матеріали науково-практичної конференції «Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах». — Харків, 23–24 листопада 2006 р. — С. 40–41.
6. *Тронько Н.Д., Орленко В.Л.* По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // Здоров'я України. — 2006. — № 21. — С. 210–24.
7. *Михальчук Л.М., Єфімов А.С.* Діабетична нефропатія: погляд на проблему // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 3 (21). — С. 75–81.
8. *Люлько О.В.* Особливості перебігу, діагностики і лікування гострого пієлонефриту у хворих на цукровий діабет / О.В. Люлько, О.О. Люлько, Г.В. Бачурін, С.О. Павлюк // Урологія. — 2004. — № 4. — С. 15–23.
9. *Иванов Д.Д.* Терапевтические возможности препарата Канефрон Н в лечении инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом / Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., Крот В.Ф., Таран Е.И. // Качество жизни. Медицина (Киев). — 2006. — № 3 (14). — С. 99–102.
10. *Дубинина Е.Е.* Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, Г.Е. Порохов // Вопросы медицинской химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24–26.
11. *Сирота Т.В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его

- для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 31. — С. 3–14.
12. *В.В. Меньшиков*. Справочник «Лабораторные методы исследования в клинике». — М: «Медицина», 1987. — С. 292.

## РЕЗЮМЕ

**Метаболические нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа при обострении хронического пиелонефрита**

**Ю.А. Манищенко, Л.В. Шкала**

В статье приведена информация об особенностях течения хронического пиелонефрита на фоне сахарного диабета 2-го типа. У таких больных обострение хронического пиелонефрита сопровождается более выраженными дизурическим и мочевым синдромами, декомпенсацией сахарного диабета, клинические проявления которой выходят на первый план, а также происходит перераспределение фракций циркулирующих иммунных комплексов. Показатели, характеризующие активность ответа организма на воспалительный процесс, оказались более угнетенными у больных с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с пациентами без диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, хронический пиелонефрит.

## SUMMARY

**Metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by chronic pyelonephritis**

**Yu. Manischenkova, L. Shkala**

Article deals with peculiarities of clinical course of chronic pyelonephritis that is complicated by diabetes mellitus type 2. It is educed that chronic pyelonephritis on a background a diabetes mellitus 2 type has clinical features of motion, accompanied by deep metabolic changes. For patients with combined pathology exacerbation of chronic pyelonephritis is accompanied by an urinary syndrome, decompensation of diabetes mellitus 2 to the type, clinical features the displays of which are pulled out as predominating. Besides for persons with combined pathology dismetabolic disorders appear in a greater degree, that shows up in the redistribution of circulatory immune complexes. However indexes, that characterize activity of organism reaction on an inflammatory process appeared more lowspirited for patients with a concomitant diabetes mellitus 2 to the type unlike inspected without combined pathology.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic pyelonephritis.

Дата надходження до редакції 12.10.2010 р.