

Діагностика і лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу

А.С. ЄФІМОВ, Н.А. СКРОБОНСЬКА, Л.К. СОКОЛОВА, Т.С. ЦИМБАЛ

/ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Ко-місаренка НАМН України», Київ/

Резюме

Диагностика и лечение ранних стадий диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа

А.С. Ефимов, Н.А. Скробонская, Л.К. Соколова, Т.С. Цимбал

Целью исследования было патогенетическое обоснование эффективности применения низкомолекулярного гепарина (сулодексид) у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с диабетической нефропатией.

Было обследовано 40 больных СД 1-го типа. Показатели уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии (МАУ) были зафиксированы до и через 6 месяцев после лечения. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия диабетической нефропатии (ДН), ее стадии по Могенсену и длительности этого осложнения.

В группе пациентов с впервые диагностированной ДН 3 ст. через 6 месяцев после курса комбинированной нефропротекторной терапии произошло достоверное снижение уровня МАУ, уровень креатинина сыворотки крови снизился по отношению к исходному показателю, СКФ в этой группе больных достоверно не изменилась.

Таким образом, в результате проведенного курса лечения сулодексидом больных СД 1-го типа с ДН 3 ст. получены позитивные результаты, эффект оказался стойким на протяжении 6 месяцев.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, низкомолекулярный гепарин, микроальбуминурия

Summary

Diagnosis and Treatment of Diabetic Nephropathy at the early Stages in Patients Type 1 Diabetes

A.S. Ephimov, N.A. Scrobonskaya, L.K. Sokolova, T.S. Tsybal

The aim of the investigation was to study pathogenetic justification efficiency of low molecular weight heparin (sulodexide) in patients type 1 diabetes with diabetic nephropathy.

Were examined 40 patients type 1 diabetes. Were determined in them parameters: creatinine, GFR, microalbuminuria, before treatment and after treatment at 6 months. Patients were divided into 4 groups according to the presence of DN, its Mogensen stages and duration of this complication.

In the group of patients with newly diagnosed DN III stage, after 6 months of combined nephroprotective therapy was significant reduction level of microalbuminuria, the rate of creatinine serum of blood decreased relative to baseline, GFR in this group of patients were not significantly changed.

Thus, treatment with sulodexid in patients type 1 diabetes with diabetic nephropathy III, accompanied by positive results, the effect was sustained over the period of 6 months.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, molecular weight heparin, microalbuminuria

Удосконалення методів цукрознижуючої терапії в останнє десятиліття дозволило значно подовжити життя хворих на цукровий діабет. Цей позитивний фактор, а також зростання кількості нових випадків захворювання супроводжуються збільшенням кількості хронічних ускладнень, в тому числі хронічної хвороби нирок – діабетичної нефропатії (ДН). ДН займає перше місце за летальністю серед хворих на ЦД 1-го типу. Тяжкість ускладнень, постійно зростаючі витрати на утримання хворих дозволили ВООЗ розглядати ЦД як медико-соціальну проблему. В останні роки значно зросла частота випадків хронічної хвороби нирок, як в Україні, так і за кордоном.

Нирки – важлива складова підтримки гомеостазу в організмі людини, що забезпечується такими функціями:

- збереження сталості кислотно-лужного та електролітного балансу крові;

- екскреція кінцевих продуктів обміну;
- секреція біологічно активних речовин (ренін, еритропоетин, активні форми вітаміну D);
- підтримка об'єму циркулюючої крові та інших рідин внутрішнього середовища організму.

ДН розвивається поступово. Пусковим механізмом для її розвитку служить стійка гіперглікемія. Ранні стадії ДН безсимптомні і потребують для діагностики спеціальних методів дослідження. Клінічно значимі симптоми ураження нирок (протеїнурія, артеріальна гіпертензія, нефротичний синдром) з'являються на фоні загибелі великої кількості нефронів та при склерозі 50–75% клубочків [3].

У 1983 році С.Е. Mogensen на основі своїх досліджень запропонував класифікацію стадій розвитку ДН:

1. Стадія гіперфункції – спостерігається при дебюті ЦД і характеризується гіперфільтрацією, гіперперфузією нирки, нормальбунурією (до 20 мг/л);
2. Стадія початкових структурних змін – починається при тривалості ЦД більше 2 років, характеризується потовщенням базальної мембрани капілярів, експансією мезангіума, нормальбунурією;
3. Стадія початкових змін – розвивається при тривалості ЦД більше 5 років, характеризується наявністю мікроальбунурії (20–200 мг/л) та гіперфільтрацією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 120 мл/хв);
4. Стадія виражених змін – при тривалості ЦД більше 10–15 років, характеризується наявністю протеїнурії, артеріальної гіпертензії, зниженням ШКФ;
5. Стадія уремії – при тривалості ЦД більше 15–20 років, характеризується зниженням ШКФ < 10 мл/хв, наростанням рівня креатиніну та сечовини в крові хворих.

Загальноприйнято для діагностики ДН на ранніх субклінічних стадіях використовувати тест на виявлення мікроальбунурії, яка вважається маркером 3-ї стадії ДН за Могенсоном [3]. Дослідження останніх 10–15 років показали, що саме на цій стадії процес формування нефросклерозу може бути призупинено. Якщо в цей період не проводити адекватне лікування, ДН переходить у хронічну хворобу нирок і у подальшому призводить до загибелі хворого від уремії. Виявлення мікроальбунурії (МАУ) вказує на наявність не тільки патології нирок, а також патології серцево-судинної системи.

Один із способів визначення альбунурії – за допомогою тест-смужок в ранковій порції сечі. Пацієнти з позитивним результатом підлягають більш ретельному дослідженню – повторне двократне дослідження з інтервалом в 3 місяці. Але існує більш достовірний спосіб діагностики ДН – визначення співвідношення альбумін / креатинін сечі [15]. Нормальним показником вважається показник до 10 у чоловіків та до 15 у жінок, показник 10–17 та 15–25 – розцінюється як підозра, а >17 та >25 відповідно як позитивний результат і свідчить про наявність ДН. Існують немодифіковані та модифіковані фактори, які впливають на екскрецію альбуміну з сечею в бік її підвищення. До немодифікованих відносяться приналежність до деякої етнічної групи/раси [11], чоловіча стать [12], низька маса при народженні [18], похилий і старечий вік [7]. Відомо, що екскреція альбуміну вища у чоловіків, особливо старшого віку [17], у осіб негроїдної раси визначається підвищена екскреція альбуміну, ніж у осіб іншої расової приналежності. До модифікованих факторів відносяться цукровий діабет 1-го і 2-го типу, артеріальна гіпертензія [19], ожиріння [6], паління [13], гіперліпідемія, вживання великої кількості білка та солі [14], прийом оральних контрацептивів, гормональної замісної терапії. Ці фактори потрібно брати до уваги при оцінці результатів.

Для оцінки функції нирок важливо точно вимірювання екскреторної функції нирок. З цією метою використовується показник ШКФ і означає об'єм (мл) плазми крові, очищений від ідеальної речовини за одиницю часу (хв). Ідеальна речовина – це речовина, що вільно фільтрується через нефрони, не екретується і не реабсорбується нирковими канальцями. Ідеальною речовиною може вважатися креатинін плазми крові, який є продуктом метаболізму фосфокреатиніну в скелетній мускулатурі. В організмі здорової людини ця величина постійна і коливається протягом доби в межах 8%, вона вільно фільтрується, не реабсорбується, але синтезується нирковими канальцями (до 15%). Кліренс креатиніну (КК) – це (креатинін сечі × об'єм сечі)/креатинін плазми крові. При

оцінці ШКФ за КК показник ШКФ вище за істинний, тому що креатинін екретується нирковими канальцями. Тому визначення КК на практиці використовується рідко.

Рівень сечовини плазми крові змінюється дуже часто і її зміни не пов'язані з ШКФ, вона може реабсорбуватися. При хронічній хворобі нирок (ХХН) секретований креатинін і реабсорбована сечовина взаємно врівноважують один одного.

Існує декілька методів розрахунку ШКФ, але не всі вони використовуються в клінічній практиці. Для деяких з них необхідно введення екзогенної ідеальної речовини. В 1953 році вперше був застосований інулін, який був синтезований з артишоку, георгіни і цикорія. Після болюсного введення інуліну через декілька годин визначається його концентрація в сироватці крові та у сечі. Цей метод використовується в наукових дослідах, де необхідне дуже точне вимірювання ШКФ.

З 1968 року почали використовуватись радіоізотопні методи. Після болюсного введення радіонуклеїду ШКФ досліджується за швидкістю виведення його з плазми крові за допомогою гаммакамери і обробкою отриманих даних за допомогою комп'ютерних програм у вигляді графіків, таблиць і сцинтиграм. Недолік цього методу полягає у радіоактивному навантаженні на організм, великій вартості речовини, має ряд протипоказань (непереносимість, період вагітності, тяжка форма ниркової недостатності).

Радіоконтрастні методи були запроваджені в 1960 році, при цьому застосовується контраст – препарат, що містить вільний йод. Принцип побудований на тому ж способі дослідження, що і радіоактивний метод, і має такі ж самі протипоказання.

Для того, щоб уникнути цілого ряду труднощів, існують розрахункові формули для визначення ШКФ. Найбільш часто використовується в клінічній практиці одна з найперших формул – формула Кокфорта – Голта, що ґрунтується на рівні креатиніну крові у чоловіків, з поправкою для жінок. Пізніше Левей і співавтори вивели нову формулу «6-v MDRD», вона враховує вік, стать, расу пацієнта, рівень креатиніну, сечовини та альбуміну плазми крові пацієнта. Відсутність в формулі маси тіла дозволяє уникнути помилки при ожирінні та водному перенавантаженні, як в формулі Кокфорта – Голта.

В 2000 році ця формула була спрощена, в ній використовується вік, стать, раса та рівень креатиніну в плазмі крові і називається «4-v MDRD». Останні три формули можуть застосовуватись по відношенню до хворих з вираженою нирковою недостатністю. У хворих з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м², у жінок в період вагітності, виснажених хворих, хворих із захворюваннями скелетної мускулатури, у дітей та при гострій нирковій недостатності останні три формули використовуватись не можуть.

У хворих, які відносяться до підвищеної групи ризику, повинна проводитись первинна та вторинна профілактика. До первинної належить дотримання дієти № 9, жорсткий контроль рівня глікемії [13], призначення препаратів групи ІАПФ [12] та БРА [19]. Дослідження DCCT довели, що застосування інтенсивної схеми інсулінотерапії попереджує розвиток МАУ, як при первинній, так і при вторинній профілактиці на 34 і 43% відповідно. Ravid та співавтори довели здатність ІАПФ блокувати підвищення МАУ та зниження ШКФ. Щодо ролі статинів у профілактиці ДН, є роботи, які показують позитивний ефект [14] і властивість статинів знижувати рівень МАУ.

Особливе місце у вторинній профілактиці слід відвести препаратам глікозаміногліканів, які з'явилися відносно недавно на фармакологічному ринку України. На початку 80-х років завдяки багатьом дослідженням стало відомо, що у хворих на ЦД у базальній мембрані капілярів знижений вміст гепарансульфату. Саме

гепарансульфат є основним компонентом базальної мембрани (БМ), який забезпечує негативний заряд, тим самим запобігає проникненню через нирковий бар'єр негативно заряджених молекул альбуміну. Поява ДН співпадає з появою інших мікроангіопатій у хворих з ЦД. Це пояснюється тим, що гепарансульфат знаходиться в структурі БМ не тільки нирок, а й інших органів. Тому застосування цієї речовини позитивно впливає не тільки на нирки, а й на всі органи.

Відомо, що гепарансульфат може гальмувати проліферативну активність мезангіальних клітин, що відіграють роль у формуванні гломерулосклероза, тим самим попереджуючи його розвиток [1,2].

В нашій клініці глікозаміноглікани раніше застосовували у вигляді гепарину. В останні роки ширше використовується препарат сулодексид – глікозаміноглікан високого очищення, який містить 80% гепараноподібної фракції і 20% дерматансульфату. Таке поєднання забезпечує високий антитромботичний потенціал при малому ризику кровотечі. Механізм нефропротекторної дії сулодексида зводиться до зниження альбумінурії, гіполіпідемічної дії, зниження вмісту фібриногену і в'язкості крові, антиоксидантної дії.

Зважаючи на це, метою нашого дослідження було патогенетичне обґрунтування ефективності застосування низькомолекулярного гепарину (сулодексид) у хворих на цукровий діабет 1-го типу з діабетичною нефропатією.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 20 хворих на ЦД 1-го типу, у яких визначались показники креатиніну, ШКФ, МАУ до початку та після лікування через 6 місяців. ШКФ була розрахована за формулою Кокрофта – Голта, рівень креатиніну – за допомогою автоматичного аналізатора Chem Well 2910 кінетичним методом, МАУ – напівкількісним аналізом Micra-test. Всі дослідження виконувалися в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України».

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності ДН, її ступеня за Могенсеном та тривалості цього ускладнення. До складу першої групи увійшло 10 хворих з ДН 3 ст. за Могенсеном з виявленою вперше мікроальбумінурією (від 20 до 200 мг/л). Друга група – 10 хворих з ДН 3 ст. в анамнезі (середня тривалість ДН 7,2±0,97 року). Середній вік пацієнтів першої групи становив (33,5±2,16 року), 2 групи (36,4±2,48 року). Тривалість діабету (15,7±2,81 року) і (19,2±2,92 року) відповідно. Діабет на момент дослідження був субкомпенсований за показниками глікозильованого гемоглобіну в першій (8,25±0,23%) та другій групі (7,81±0,43%). Артеріальний тиск у всіх хворих коливався в межах норми (до 120/80 мм рт. ст.). Всім хворим проводилась базисна терапія – дієта № 9, інтенсивна схема інсулінотерапії. Хворим першої групи з вперше виявленою ДН 3 ст. призначався курс лікування препаратом групи ІАПФ еналаприлом у дозі 5 мг на добу в поєднанні з препаратом гепарансульфату сулодексидом. Курс лікування становив 10 в/м ін'єкцій по 1 мл (600 ЛО),

потім в таблетованій формі по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом місяця. Хворі другої групи з ДН 3 ст. в анамнезі окрім базисної терапії отримували тільки препарат групи ІАПФ.

Ефективність лікування розцінювалася за аналізом вищезгаданих показників функції нирок до лікування та через 6 місяців після закінчення курсу лікування. Динаміка цих показників представлена в таблиці. Отримані нами дані були оброблені за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6,0. Достовірність визначали за допомогою критерія Ст'юдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Слід відмітити хорошу, без побічних ефектів переносимість ін'єкцій та пероральної форми препарату. В першій групі пацієнтів з вперше виявленою ДН 3 ст. через 6 місяців після курсу терапії (ІАПФ у поєднанні з сулодексидом) відбулося вірогідне зниження рівня МАУ на 58,0% у порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,01$), а в другій групі хворих з ДН 3 ст. в анамнезі через 6 місяців після курсу проведеної терапії (тільки ІАПФ) виявлено вірогідне збільшення рівня МАУ на 10,3% у порівнянні з вихідним рівнем ($p < 0,05$).

Рівень креатиніну сироватки крові в першій групі хворих через 6 місяців знизився по відношенню до вихідного рівня, але зниження було незначним і статистично недостовірним.

Показник ШКФ в першій групі хворих достовірно не змінився через 6 місяців і продовжував залишатися в межах норми.

Ні один із показників функціонального стану нирок не погіршився. У хворих з проліферативною стадією діабетичної ретинопатії нових крововиливів на очному дні виявлено не було, у деяких покращилася гострота зору.

Аналізуючи показники HbA_{1c} у групах до та після курсу лікування, можна дійти висновку, що гепарансульфат не чинить впливу на вуглеводний обмін.

Висновки

Таким чином, курс лікування сулодексидом в комбінації з ІАПФ у хворих на ЦД 1-го типу з діабетичною нефропатією 3 ст. мав позитивний результат. Результати нашого дослідження продемонстрували зниження рівня МАУ у 58% пацієнтів з вперше виявленою МАУ на фоні застосування сулодексида, досягнутий позитивний ефект виявився стійким впродовж 6 місяців. Властивості гепарансульфату підвищувати зарядселективність базальної мембрани клубочків, що робить її менш проникливою для молекул білка і захисту ендотеліального глікокаліксу, дозволяють призначати його як засіб патогенетичної терапії мікросудинних ускладнень ЦД. Інші лабораторні показники, які досліджували до та після курсу лікування, змін не зазнали і продовжували залишатися в межах норми. Результати, отримані в ході нашого дослідження, збігаються

Таблиця. Динаміка показників функції нирок до та через 6 місяців лікування сулодексидом

Показник	Вік пацієнта, років	Тривалість ЦД, років	Тривалість ДН, років	ШКФ до (мл/хв)	ШКФ через 6 міс, мл/хв	МАУ до, мг/л	МАУ через 6 міс, мг/л	МАУ через 6 міс, %
Групи (n = 10)	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	
ДН 3 ст. вперше виявлена	33,5±2,1	15,7 ±2,8	вперше виявлена	114,1±10,7	95±8,6	68,7±12,9	39,9*±10	+58,0
ДН 3 ст. в анамнезі	36,4±2,4	19,2±2,9	6,9±0,9	132,8±14,8	108,2±15,6	84,4±17,5	87,2*±18,3	-10,3

Примітки: * $p \leq 0,05$ вірогідна достовірність між групами порівняння.

з результатами багатоцентрових клінічних досліджень DiNAS, Heerspink et al, Achour et al, Solini et al, Devod et al. [5, 8, 10, 16], а також з результатами досліджень закордонних та вітчизняних вчених [1, 2, 4]. Для закріплення результату і підтримання показників на досягнутому рівні, курс лікування для хворих ЦД 1-го типу з ДН 3 ст. необхідно проводити двічі на рік.

Література

1. Бондарь И. А. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия / И.А. Бондарь, В. В. Климонтов // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т.50. – №2. – С.29–33.
2. Воронцов А. В. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии / А. В. Воронцов, И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. М. Миленская, А. П. Князева // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т.20. – № 5. – С.14-17.
3. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 239с.
4. Залевская А. Г. Опыт применения низкомолекулярного гепарина сулодексида в терапии диабетической нефропатии / А. Г. Залевская, Х. С. Астамирова, И. А. Карпова, С. Г. Попова //Терапевтический архив. – 1998. – №3. – С. 71–74.
5. Achour A. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy / A. Achour, M. Kacem, K. Didej et al. // J. Nephrol. – 2005. – №18(5). – P.568–574.
6. Bonnet F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary Ig A nephritis / F. Bonnet, C. Deprele, A. Sassolas. – 2001. – Vol. 37. – P. 720–727.
7. Damsgaard E. M. Microalbuminuria as prediction of increased mortality in elderly ptoplec / E. M. Damsgaard, A. Froland, O. D. Jorgensen, C. E. Mogensen // BMJ. – 1090. – Vol. 300. – P.297–300.
8. Dedov I. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy / I. Dedov, M. Shestakova, A. Vorontrov, E. A. Palazzini // Nephrol Dial Transplant. – 1997. – № 12(11). – P. 2295–2300.
9. Hillege H. L. Microalbuminuria is common, also in a non-diabetic, non-hypertensive population, and an independent indication of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity / H. L. Hillege, W. M. Janssen, A. A. Bak // J. Intern. Med. – 2001. – Vol. 249. – P. 297–300.
10. Heerspink H. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria / H Heerspink, T. Greene, J. Levis et al // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – № 23(6). – P.1946–1954.
11. Hoy W. E. A new dimension to the Barker hypothesis: Lowbirth weight and the susceptibility to renal disease / W. E. Hoy, M. Rees, E. Kile // Kidney Int. – 1993. – P. 1072–1077.
12. Lacourciere Y. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy / Y. Lacourciere, A. Belanger, C. Godin //Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 762–769.
13. Levin S. R. Effect of intensive glycemic control o microalbuminuria in type2 diabetes. Veterans affairs cooperative study on glicemic control and complication in type 2 diabetes / S. R. Levin, J. V. Coburn, C.Abrair // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 1478–1485.
14. Nakamura T. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion endothelin – T concentration in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia/ T. Nakamura, C. Ushiyama, K. Hirokawwa // Am. J. Nephrol. – 2001. – Vol. 21. – P. 449–454.
15. Olbrizzi L. The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure / L. Olbrizzi, C. Ruggi, D. E. Biase, G. Marchio // Am. J. Kidney Dis. – 1993. – Vol. 21. – P. 119–123.
16. Solini A. Glicosaminoglicans delay the progression of nephropathy in NIDDM / A. Solini, L. Vergnani, F. Ricci, G. Crepaldi // Diabetes Care. – 1997. – № 20(5). – P. 819–823.
17. Verhave J. C. Cardiovascular risk factor are differently associated with urinary albumin excretion in men and women / J.C. Verhave, H.L. Hillege, J.G.M. Burgerhof // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1330–1335.
18. Yudkin J. S. Proteinuria and progressive renal disease: Birth weight and microalbuminuria / J. S. Yudkin, D. L. Phillips, S. Stanner // Nephrol Dial Transplant. – 1997. – Vol. 12. – P. 10–13.
19. Zandbergemenann C. Effect of losartan on microalbuminuria in normontensive pasients with type 2 diabetes mellitus / C. Zandbergemenann, S.W.G. Lamberts// Ann. Int. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 90–96.