

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО -ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ ПОЧЕК НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Урманова Ю.М, Холиков А.Ю., Халимова М.К.

Республиканский Специализированный Научно-Практический
Медицинский Центр Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан,
отделение гемодиализа, Ташкентский Педиатрический
Медицинский Институт, кафедра эндокринологии, детской
эндокринологии

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7180435>

ARTICLE INFO

Received: 01st October 2022
Accepted: 05th October 2022
Online: 10th October 2022

KEY WORDS

Диабет, NHANES III

ABSTRACT

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД 2) растет во всем мире, причем наибольшее увеличение наблюдается в странах с низким и средним уровнем дохода. В большинстве развитых стран сахарный диабет 2 типа (СД 2) в настоящее время является основной причиной терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), а также вносит значительный вклад в сердечно-сосудистые заболевания.

Частота ХБП колеблется в различных странах в пределах 100-600 на 1 млн. взрослого населения. При этом ежегодно регистрируется 50-100 новых случаев уремии. Отмечается различная частота ХБП у разных возрастных групп: от 4-10 случаев на 1 млн. у детей до 1-3 случая на 10 000 у взрослых, особенно у лиц старше 70 лет. Это связано с тем, что с возрастом существенно изменяется структура причин ХБП, появляются новые этиологические факторы. По данным регистра NHANES III ожидается, что к 2030 году более 2 миллионов человек в США будут нуждаться в диализе [3,4].

Заболеваемость ХБП колеблется от 100-600 на 1 миллион населения в разных странах. Кроме того, ежегодно регистрируется 50-100 новых случаев

уремии. Хроническая почечная недостаточность встречается по-разному в разных возрастных группах: от 4-10 случаев на 1 миллион детей до 1-3 случаев на 10 000 взрослых, особенно у людей старше 70 лет. [1,2].

При сахарном диабете ХБП встречается у 25-45% пациентов. Среди причин терминальной почечной недостаточности, по данным USRDS, диабет встречается в 47%. [1 5].

Диабетическая нефропатия (ДН) является основной причиной терминальной стадии ХБП во всем мире как в развитых, так и в развивающихся странах [6]. Согласно данным Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (2019 год), 40% больных сахарным диабетом на диализе заканчиваются смертельным исходом.



Сердечно-сосудистые осложнения составляют 11%. Основная причина внезапной смерти у данной категории пациентов - нарушение центральной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. [7].

Нерешенной проблемой, стоящей на пути дальнейшего улучшения результатов лечения нефрологических больных, являются различные неврологические осложнения, развивающиеся в период лечения программным гемодиализом (ПГД). Это в полной мере относится к уремической энцефалопатии, развивающейся у подавляющего большинства больных на терминальной стадии ХБП, уже имеющих диабетическую энцефалопатию. Известно, что все эти состояния сопровождаются изменением уровней различных нейромаркеров повреждения головного мозга, о которых ведется в целом большая дискуссия, но работ по нейромаркерам повреждения головного мозга при ХБП в литературе мало. [8].

Все вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

Цель исследования: - изучить клинико-лабораторно – инструментальную характеристику пациентов с диабетической нефропатией на гемодиализе

Материал и методы исследований.

Клиническим материалом исследования

послужило 150 больных с СД 2 типа с ДН и ХБП V ст, обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз с 2000 года по 2022 годы, находившихся на программном гемодиализе. Длительность ХБП составила от 1 года жизни до 15 лет.

Из них женщин было-55, мужчин -95. Средний возраст мужчин составил $67 \pm 4,2$ лет, а средний возраст женщин – $64 \pm 5,6$ лет. 20 больных соответствующего возраста составили группу контроля. Число сеансов гемодиализа у пациентов варьировало от 2х до 162.

В работе применены клинико-биохимические методы исследования, гормональные исследования (сыворотки крови, мочи), функциональные тесты, а также инструментальные и статистические методики, а также оценка качества жизни больных с помощью различных международных вопросников.

При выделении возраста больных мы опирались на классификацию возрастных категорий, принятую на семинаре Европейского регионального бюро ВОЗ в 2017 году. Согласно данной классификации, молодым считается возраст от 18-34 лет, зрелым 35-44 лет, средним 45-59 лет, пожилым 60-74, старческим от 75 лет и выше. В таблице 1 дано распределение осмотренных пациентов по полу и возрасту.

Таблица .1.

Распределение больных по полу и возрасту (ВОЗ, 2017 г)

Показатели		Количество больных (n=150)					
		1 группа (n= 50)		2 группа (n=50)		3 группа (n=50)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Возрастные периоды	18-44 лет	6	12,0	8	16,0	7	14,0

	45-59 лет	16	32,0	10	20,0	16	32,0
	60-74 лет	23	46,0	28	56,0	25	50
	75 и >	5	10,0	4	8,0	2	4,0
Всего		50	100	50	100	50	100
Средний возраст		62,7±5,6		61,6±7,8		68,8±6,9	
Пол	Мужской	34	68,0	32	64,0	29	58,0
	Женский	16	32,0	18	36,0	21	42,0
Всего		50	100	50	100	50	100

Как видно из таблицы 1, преобладали пациенты в возрастной категории от 60 до 74 лет как среди мужчин, так и женщин – 18/20 случаев соответственно.

По степени хронической ишемии мозга (ХИМ) больные были разделены на 3 группы: 1 гр. – 50 (33,3%) больных с диабетической нефропатией, ХБП 5 стадии с ХИМ 1 степени; 2 гр. – 50 (33,3%) больных с диабетической нефропатией, ХБП 5 стадии с ХИМ 2 степени; 3 гр. - 50 (33,3%) больных с диабетической нефропатией, ХБП 5 стадии с ХИМ 3 степени. Группу контроля составили 20

Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты и их обсуждение.

Пациенты во время осмотра предъявляли различные жалобы, указывавшие на наличие ХИМ. Наиболее часто встречались такие жалобы как быстрая утомляемость – 113 (75,3%), головные боли – 112 больных (74,5%), головокружение – 70 (46,7%), шум в голове - 65 (43,3%), снижение памяти на текущие события - 76 (50,7%), нарушение формулы сна – 88 (58,7%), боли в сердце – 45 (30%), то есть эти жалобы наиболее характерны для хронической сосудистой мозговой недостаточности и являлись доминирующими.

Анализ клинико-демографических показателей пациентов с СД 2 ХБП V ст показал, что по мере усугубления степени хронической ишемии мозга достоверно ухудшались и клинико-лабораторные показатели.

В таблице 2. представлены средние данные биохимических показателей крови.

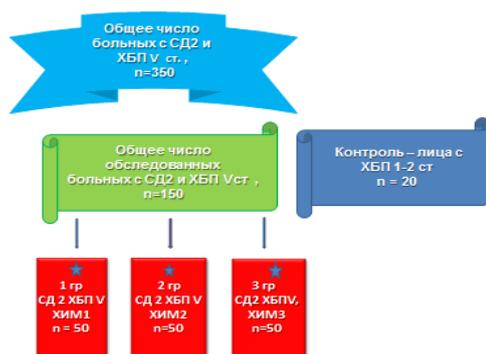


Таблица 2.

Биохимические показатели крови в исследованных группах

Показатели крови	1 группа N=50	2 группа N=50	3 группа N=50	Контроль N=20
Креатинин (мкмоль/л)	129,60±7,13*	176,4 ±6,12 *	229,23±8.12* **	71,12±4,18



рСКФкр (мл/мин/1,73м ²)	15,3 ±2,18**	14,4±2,12**	13,5±2,12* *	96,2 ±3,17
Мочевая кислота мкмоль/л	252,8±13,5	345,8±15,4*	456,8±18,8*	234,7±12,8
Мочевина (ммоль/л)	6,26±1,12	9,56±1,32*	14,34±2,3*	4,39±1,2
Общий белок (г/л)	44.5±2,6*	37,5±1,23**	31,2±1,6**	66.4±1,3
Общий холестерин, ммоль/л	4,57±0,17	6,25±0,25 *	6,89±0,18*	4,1± 0,6
HbA1c, %	9,4±0,9	9,3±1,1*	10,6±1,1*	4,4±0,9
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7±0,57	8,7±1,43*	9,2±1,46*	4,7±0,43
Постпрандиальна я гликемия, ммоль/л	11,2±0,34	12,1±2,4*	13,49±1,78*	5,9±0,51
Триглицериды ммоль/л	1,7±0,11	2,8±0,14*	2,9±0,08*	0,82± 0,04
Beta- липопротеиды, ЕД	0,59±0,07*	0,65±0,03*	0,68±0,01*	0,44±0,03
ЛПВП ,ммоль/л	1,31±0,04*	1,08±0,04*	1,01±0,03*	1,9±0,31
ЛПНП, ммоль/л	6,18±0,14 *	6,29±0,16*	7,03±0,07*	3,1±0,26
Индекс атерогенности	4,65±0,3*	4,78±0,3*	4,87±0,6*	2,0±0,12

Примечание: * - достоверность различия между больными СД и контролем, один знак - $p < 0,05$, два знака ** - $p < 0,01$, три знака *** - $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 3, наблюдается достоверность различий между данными биохимических показателей крови в группах в сравнении с контролем. При этом, особенно достоверно повышенными оказались средние значения креатинина, мочевой кислоты,

мочевины, у пациентов в 3 группе ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Уровни общего белка наиболее сниженными также были в 3 группе пациентов ($p < 0,001$). Кроме того, практически все показатели липидного спектра во всех группах были достоверно нарушенными ($p < 0,05$).

На рис. 2 дан сравнительный анализ содержания мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке пациентов сравниваемых групп

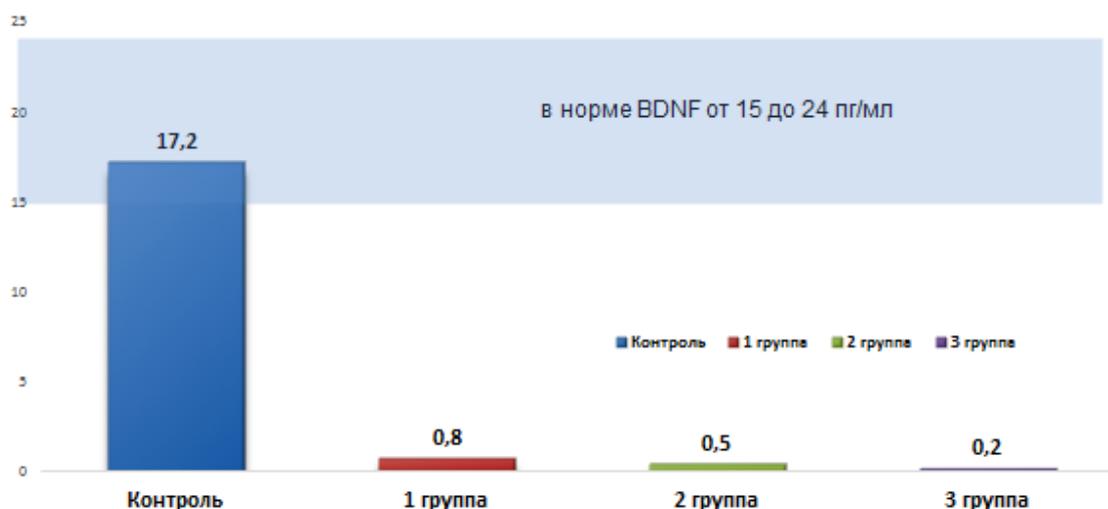


Рис. 2. Сравнительный анализ содержания мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке пациентов сравниваемых групп

Сывороточные уровни BDNF в группах больных с СД2 типа достоверно снижаются в сравнении с группой контроля по мере возрастания степени ХИМ.

Далее следующим этапом нашей работы было изучение корреляционной связи между нейромаркерами и биохимическим показателями крови.

Проведенный корреляционный анализ изученных показателей обнаружил (таблица 3.), что уровень BDNF в крови статистически значимо коррелировал с гликированным гемоглобином ($r = 0,68$; $p < 0,001$) с креатинином крови ($r = 0,71$; $p < 0,001$), с рСКФ ($r = 0,66$; $p < 0,001$), с показателем альбумин/креатинином ($r = 0,56$; $p < 0,001$). С уровнями

нейромаркеров также была выявлена достоверная положительная коррелятивная связь: S100B ($r = 0,48$; $p < 0,001$), ($r = 0,59$; $p < 0,001$).

Кроме того, установлена достоверная положительная корреляционная связь средней силы между BDNF в крови, СРБ, альбуминурией и щелочной фосфатазой ($r = 0,36$, $p < 0,01$, $r = 0,30$, $p < 0,01$, $r = 0,29$, $p < 0,01$).

Установлено, что BDNF имел высокую коррелятивную связь с креатинином крови, гликированным гемоглобином, и рСКФ, а также с маркерами S100B и NSE, что подтверждает данные литературы о возможности применения этих маркеров для оценки степени повреждения головного мозга, а также судить о компенсации СД2.

Таблица 3..

Корреляционная взаимосвязь (r) значений BDNF в крови с биохимическими показателями крови и другими нейромаркерами

BDNF в крови, пг/мл	HbA1C %	A/Кр	рСКФ	Креатинин крови	S100B, мкг/л	NSE, нг/мл
0,643 $p=0,007$	0,68 $p<0,001$	0,56 $p<0,001$	0,66 $p<0,001$	0,71 $p<0,001$	0,68 $p<0,001$	0,69 $p<0,001$



Примечание: А/КР – соотношение альбумин/креатинин крови, рСКФ – скорость клубочковой фильтрации

В таблице 4. даны результаты доплерографии сосудов головы по 3 группам.

Таблица 4.

Результаты доплерографии сосудов головы по 3 группам исходно .

Показатели	Группа контроля	1 группа n = 36	2 группа n = 32	3 группа n = 22
Общая сонная артерия , Dex/sin				
Толщина стенки артерии	0,9/ 1 мм	1,2/ 1.7 мм*	1,7/ 1.4 мм*	1,5/ 1.4 мм*
Пульсовой индекс	1.1/2.0	0.8/1.7	0.8/1.3	0.5/0.9
Скорость кровотока	2,3 /2,4 м/сек	1,9 /1,2 м/сек	1,1 /1,0* м/сек	1,0 /1,1* м/сек
Диаметр сосуда	2.8/3.8 мм	2.1/3.2 мм	2.2/2.4 мм	1.6/1.8 мм
Внутренняя сонная артерия, Dex/sin				
Толщина стенки артерии	0,9/ 1 мм	1,8/ 1,6 мм*	1,6/ 1.8 мм*	1,4/ 1.8 мм*
Пульсовой индекс	1.1/2.0	0.7/1.8*	1.0/1.5*	0.4/0.9*
Скорость кровотока	2,3 /2,4 м/сек	1,8 /1,1 м/сек	1,3 /1,3 м/сек	1,1 /1,0* м/сек
Диаметр сосуда	2.8/3.8 мм	2.0/3.0 мм	1.4/2.5 мм	1.0/1.1 мм*
Позвоночная артерия , Dex/sin				
Толщина стенки артерии	0,9/ 1 мм	1,6/ 1.8 мм*	1,8/ 1.9 мм*	1,4/ 1.3 мм*
Пульсовой индекс	1.1/2.0	0.9/1.4*	0.6/1.0*	0.4/0.3*
Скорость кровотока	2,3 /2.3м/с	0,2 /0.3м/с*	0,2 /0.2м/с*	0,1 /0.2м/с*
Диаметр сосуда	2-4/2-4 мм	3/2 мм	2/2 мм	2/1мм

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с контролем, где * - это $p < 0,05$

Как видно из таблицы 4, отмечается достоверное снижение показателей УЗДГ преимущественно в 3 группе пациентов до лечения ($p < 0,05$). Выявлены значимые изменения пульсового индекса, сужение диаметра сосуда в 2.8 раз и снижение скорости кровотока. При этом мы видим утолщение стенки сосудов по общей

сонной, внутренней сонной и позвоночной артериям во всех группах. Другое многоцентровое исследование, выполненное в Австралии в 2017 г показало, что когнитивные способности у больных с СД 2 типа были обратно пропорциональны соотношению индекса пульсации к базальной средней скорости мозгового кровотока PI/MBFV, показателю внутричерепного стеноза. Авторы пришли к выводу, что когнитивный дефицит при сахарном



диабете 2 типа (СД2) может быть частично связан с жесткостью мозговых артерий и нарушением вазодилататорной функции, что ограничивает способность увеличивать кровотока в областях мозга для

удовлетворения когнитивных потребностей.

В таблице 5. представлены результаты МРТ головного мозга у больных с СД2 с ХБП 5 ст.

Таблица 5.

Результаты МРТ головного по 3 группам .

Показатели	Норма	1 группа n = 12	2 группа n = 11	3 группа n = 15	Всего
Атрофия коры головного мозга	-	4 (28,5%)	3(27,2%)	5(41,7%)	12
Гиперинтенсивность белого вещества	-	4 (28,5%)	1(9,0%)	12(80%)	17
Внутричерепная гипертензия	-	3 (25%)	5(45,4%)	13 (87%)	21
Очаги демиелинизации, перивентрикулярный лейкоареоз, очаги хронической ишемии	-	-	-	8(67%)	12
Без особенностей	-	1(8,3%)	2(18,0%)	2 (16.7%)	5

Как видно из таблицы 5, были выявлены на МРТ головного мозга такие изменения как атрофия коры головного мозга (12 (36,3%) наблюдений из 33), гиперинтенсивность белого вещества (7 (21,2%) наблюдений из 33), внутричерепная гипертензия (11 (33,3%) наблюдений из 33). В 5 (15,1%) случаях была выявлена норма. Очаги демиелинизации, перивентрикулярный лейкоареоз, очаги хронической ишемии (указания на перенесенные транзиторные ишемические атаки или острое нарушение мозгового кровообращения были выявлены у 8 (67%) из 12 пациентов 3 группы.

В 2009 было опубликовано одно исследование из США, целью которого было определить взаимосвязь между

гиперинтенсивностью белого вещества (ГБВ) на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и СКСК.

Для определения взаимосвязи между суточной микроальбуминурией, локальным микроангиопатическим поражением почек, системным макроангиопатическим поражением и функциональной микроциркуляцией головного мозга 20 больным СД 2-го типа с диагнозом более 5 лет назад выполняли доплерографию. Допплерография (для определения микроангиопатического поражения), транскраниальная доплерография (для определения изменений вазомоторного резерва головного мозга) и оценка суточной скорости экскреции альбумина. Все показатели поражения



микроциркуляторного русла в почках, головном мозге и мелких сосудах ниже сонных артерий были тесно связаны (для всех $p < 0,001$), но никогда не коррелировали с индексом макроангиопатии. Суточная микроальбуминурия коррелировала со всеми микро- ($p < 0,0001$) и макроангиопатическими ($p < 0,005$) доплеровскими показателями.

Несколько исследований показали, что у взрослых с нормальной исходной функцией почек изменения альбуминурии или рСКФ происходят параллельно со снижением когнитивной функции, что подтверждает идею о том, что микрососудистые заболевания могут связывать эти два состояния. Например, среди 28 384 взрослых с сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом и средней рСКФ 73 мл/мин/1,73 м² возникновение альбуминурии было связано с повышенным риском снижения когнитивных функций [193].

Аналогичные связи между прогрессирующим увеличением альбуминурии и повышенным риском снижения когнитивных функций были продемонстрированы среди взрослых людей среднего возраста с сахарным диабетом 2 типа и средней рСКФ 90 мл/мин/1,73 м², а также среди более молодых (<48 лет), но не старше. Взрослые голландцы со средней рСКФ 84 мл/мин/1,73 м². [193, 194]. Среди 7839 взрослых в возрасте 65 лет и старше со средней рСКФ 75 мл/мин/1,73 м² годовое снижение рСКФ > 4 мл/мин/1,73 м² ассоциировалось с более высокой частотой сосудистой деменции. [195]. Другое исследование 2968 взрослых в возрасте 65 лет и

старше показало, что повышенная вариабельность рСКФ, но не траектория рСКФ, была связана с повышенным риском деменции. [196]. Таким образом, существующая литература поддерживает гипотезу о том, что изменения когнитивной функции параллельны изменениям маркеров функции почек.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у больных СД 2 типа с ДН и ХБП V ст. при альбуминурии, сниженной рСКФ, гиперлипидемии, повышении креатинина, мочевой кислоты в крови, снижении показателей когнитивной функции, изменениях на МРТ головного мозга и доплерографии магистральных артерий головы отмечается повышение концентрации BDNF, в крови, что свидетельствует о необходимости проведения профилактических мер усугубления неврологического дефицита с целью предупреждения развития церебро-васкулярных расстройств.

Выводы. 1. Выполненные нами исследования показали, что у больных СД 2 типа с ДН и ХБП V ст. при альбуминурии, сниженной рСКФ, гиперлипидемии, повышении креатинина, мочевой кислоты в крови, снижении показателей когнитивной функции, изменениях на МРТ головного мозга и доплерографии магистральных артерий головы отмечается значительное снижение концентрации BDNF, в крови, что свидетельствует о необходимости проведения профилактических мер усугубления неврологического дефицита с целью предупреждения развития церебро-васкулярных расстройств.



2. На МРТ головного мозга были выявлены такие изменения как атрофия коры головного мозга (12 (36,3%) наблюдений из 33), гиперинтенсивность белого вещества (7 (21,2%) наблюдений из 33), внутречерепная гипертензия (11 (33,3%) наблюдений из 33). В 5 (15,1%) случаях была выявлена норма. Очаги демиелинизации, перивентрикулярный

лейкоареоз, очаги хронической ишемии (указания на перенесенные транзиторные ишемические атаки или острое нарушение мозгового кровообращения) были выявлены у 8 (67%) из 12 пациентов 3 группы.

References:

1. Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л., Манкараев К.Б. Мониторинг исследования маркеров, повреждения мозга S100 и нейроспецифической енолазы для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы // Вестник КазНМУ. 2013. №5(2). С. 21-24.
2. Усманова Д.Д., Маджидова Е.Н. Участие нейроспецифического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №1. С. 69-62.
3. Любимова Н.В., Томс М.Г., Фу Р.Г., Бондаренко Ю.В. Клиническое значение определения нейроспецифических белков в сыворотке крови больных с опухолями головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №10. С. 40-42.
4. Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Содержание нейроспецифических белков при когнитивных нарушениях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Клиническая медицина. 2014. №8. С. 46-49.
5. Ozer E., Yilmaz R. Effect different anesthetic techniques on mental outcome in elderly patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. J. cardiovasc. Science. 2017. Vol. 29(1). P. 17-22.
6. Elif D.B., Mustaf A., Serdar K. Comparison of the effect off desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and S100 β protein during coronary artery bypass grafting. Inflammatory . 2013. V. 36, N6. P. 1327-1333.
7. Wenqian Z., Jiapeng L., Yifei S., Jiange H. Changes in postoperative cognitive function during off-pump coronary artery bypass graft surgery: dose response of propofol. Int. J. Clin. Exp. Med. 2016. V. 9, N6. P. 10939-10946.
8. Donato R., Riuzzi F., Sorci G. Causes of elevated serum levels of S100 β protein in athletes. European Journal of Applied Phisiology. 2013. V. 113, N3. P. 819-820.