

© В.А.Добронравов, О.В.Галкина, И.М.Зубина, А.В.Смирнов, 2015
[616.379-008.64:616.61-036.12]-07

В.А. Добронравов^{1,2}, О.В. Галкина¹, И.М. Зубина¹, А.В. Смирнов^{1,2}

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЯВЛЕНИЕМ РАННИХ СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.A. Dobronravov^{1,2}, O.V. Galkina¹, I.M. Zubina¹, A.V. Smirnov^{1,2}

CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH THE OCCURENCE OF EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of propedeutics of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявить факторы, определяющие развитие ранних стадий хронической болезни почек (ХБП), проявляющейся начальной альбуминурией (АУ) в отсутствие снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² у больных сахарным диабетом типа 1 (СДТ1). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование включены 192 больных СД типа 1 с альбуминурией <60 мг/сут и значениями СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Исследовали ряд клинических показателей. Наличие ранних стадий ХБП определяли в случае АУ от 15 до 59 мг/сутки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 46 пациентов (24%) выявлена АУ (15–59 мг/сут). При регрессионном моделировании увеличение гликированного гемоглобина (HbA1C) и СКФ определены как независимые факторы, ассоциированные с увеличением экскреции альбумина с мочой при линейном регрессионном анализе. Нейропатия, HbA1C и рСКФ были определены как факторы, связанные с повышением риска выявления АУ в диапазоне 15–59 мг/сут. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные делают целесообразным мониторирование неврологических осложнений СДТ1, метаболического контроля, а также СКФ и уровня гемоглобина для прогнозирования и своевременной коррекции мер профилактики ранних стадий ХБП у больных СДТ1.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 1, хроническая болезнь почек, альбуминурия, предикторы.

ABSTRACT

THE AIM. The study was aimed to evaluate factors associated with early stages of chronic kidney disease (CKD) determined as albuminuria (AU) and estimated glomerular filtration rate (GFR) >60 ml/min/1,73 m² in patients (pts) with diabetes mellitus type 1 (DMT1). **PATIENTS AND METHODS.** 192 diabetic pts with AU <60 mg/24h and GFR > 60 ml/min/1,73 m² were included in this retrospective study. A number of clinical variables were studied. The presence of the early CKD stages was defined as AU 15-59 mg/24h. **RESULTS.** 46 pts (24%) had. The presence of neuropathy and decrease of hemoglobin (or presence of anemia) were independent predictors associated with higher urinary albumin excretion in linear regression model. The relative risk of AU 15-59 mg/24h associated with neuropathy, increase of glycated haemoglobin (HbA1C) and GFR. **CONCLUSION.** Monitoring of diabetic neurologic complications, metabolic control as well as GFR and hemoglobin in type 1 diabetic pts seems to be useful for early CKD risk evaluation and prevention.

Key words: diabetes mellitus type 1, early stages of chronic kidney disease, albuminuria, predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из центральных осложнений сахарного диабета типа 1 (СДТ1) и наиболее частая причина хронической болезни почек (ХБП), связанная со снижением выживаемости этой категории больных. Формирование типичных морфологических изменений в виде

утолщения гломерулярной базальной мембраны и увеличения объема мезангиального матрикса длительно протекает без каких-либо клинических проявлений [1–4]. Наиболее ранняя рутинная клиническая диагностика основана на оценке альбуминурии, когда при ещё нормальных рутинных анализах мочи выявляется повышение мочевого экскреции альбумина. Современные рекомендации указывают на необходимость мониторинга альбуминурии (АУ) и скорости клубочковой фильтрации

Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17.
НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812)-234-66-56, E-mail: vd1704@yandex.ru

Таблица 1

Клинические данные у больных СД типа 1 с и без ХБП

Показатель	Среднее	SD	Нижняя граница 95%–ДИ	Верхняя граница 95%–ДИ
Пол, м/ж	37	–	–	–
Возраст, лет	36	13	34	37
Возраст дебюта СД, лет	20	11	18	21
Длительность СД, лет	16	11	14	17
Альбуминурия, мг/сут	12	11	10	13
САД макс., мм рт. ст.	138	21	134	141
ДАД макс., мм рт. ст.	86	11	84	88
АД среднее, мм рт. ст.	103	13	101	105
Нейропатия, %	50	–	43	57
Макроангиопатия, %	3	–	0	5
Ретинопатия*, %	9	–	5	13
Альбуминурия 15–59 мг/сут, %	24	–	18	30
ИМТ, кг/м ²	24	3	23	24
HbA1C, %	8,82	1,69	8,57	9,06
Альбумин крови, г/л	45,2	2,8	44,8	45,6
Мочевая кислота, микромоль/л	231	69	221	241
Hb, г/л	139	15	137	141
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81	16	79	84
Ca, ммоль/л	2,35	0,10	2,34	2,37
P, ммоль/л	1,24	0,19	1,21	1,27
Общий холестерин, ммоль/л	5,08	1,01	4,93	5,22
Триглицериды, ммоль/л	1,05	0,89	0,92	1,18
HDL, ммоль/л	1,76	0,41	1,70	1,82
LDL, ммоль/л	2,86	0,85	2,74	2,98
VLDL, ммоль/л	0,48	0,41	0,42	0,54
Доза инсулина, ЕД/сут	56	15	54	59

Примечание. Здесь и в табл. 2: SD – стандартное отклонение, Hb – гемоглобин, HbA1C – гликированный гемоглобин, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, BMI – индекс массы тела, P – неорганический фосфат крови, HDL – липопротеиды высокой плотности, LDL – липопротеиды низкой плотности, VLDL – липопротеиды очень низкой плотности, Ca – кальций крови. * Препролиферативная/пролиферативная.

(СКФ) для выявления хронической болезни почек (ХБП у больных СД [5]. Принципиально важно выявление развивающейся ДН на наиболее ранней стадии имеет принципиальное значение для принятия своевременных мер первичной и вторичной профилактики. Это касается и начальной альбуминурии, которая в значительной доле случаев может быть обратима [6] на фоне модификации терапии. В отличие от традиционного подхода, целью нашего исследования было выявление клинических факторов, ассоциированных с риском развития наиболее ранних клинических стадий поражения почек у больных СД, на основе оценки уровня АУ и СКФ в соответствии с текущими рекомендациями [5].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании изучены клинические данные у 192 больных СД типа 1 с альбуминурией <60 мг/сут и значениями СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Наличие ранних стадий ХБП

определяли в случае АУ от 15 до 59 мг/сут, как минимум в двух последовательных тестах, а для анализа использовали максимальное значение показателя.

Альбуминурию определяли иммунохимическим анализом с применением антител с последующей нефелометрической детекцией. СКФ определяли расчетным способом по уравнению CKD-EPI [7].

Регистрируемые клинические данные и их описательные статистики представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 (SPSS: «An IBM Company», США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M ± SD), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75% квартиль). Различия между группами больных определяли по T-критерию и непараметрическим статистикам (хи-квадрат критерию и тесту Манна–

Уитни). Для определения клинических факторов, влияющих на уровень альбуминурии, был проведен множественный регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали уровень АУ. В дальнейшем для определения факторов, влияющих на риск развития АУ 15–59 мг/сут был проведен логистический регрессионный анализ. Достоверными считали связи или различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 46 пациентов (24%) обнаружена АУ в диапазоне от 15 до 59 мг/сут. При сравнительном анализе было установлено, что группа с признаками начальной АУ отличалась большей выраженностью ретинопатии (за счет пролиферативных вариантов) и частотой выявления полинейропатии (65% против 45%, $p=0,019$), а также более высокими значениями гликированного гемоглобина (HbA1C, $9,29 \pm 1,85\%$ против $8,66 \pm 1,62\%$, $p=0,033$). Других достоверных межгрупповых различий в исследуемых показателях выявлено не было.

По данным множественного регрессионного анализа было выявлено, что независимыми факторами, связанными с уровнем экскреции альбумина (при коррекции модели по другим исследуемым клиническим показателям), являются наличие нейропатии и уровень гемоглобина (табл. 2). При замене уровня гемоглобина на наличие анемии

последний показатель также имел высоко достоверную связь с АУ ($B=7,27$, $p=0,009$), наряду с нейропатией.

Для определения относительного влияния этих переменных на риск развития ХБП было использовано построение аналитической модели, основанной на логистической регрессии (табл. 3). Независимыми предикторами развития АУ 15–59 мг/сут были: наличие нейропатии, повышение уровня СКФ и значений HbA1C. Риск выявления АУ увеличивался при наличии нейропатии, а также по мере увеличения уровня СКФ и HbA1C. Последний показатель имел связь с риском развития АУ на границе выбранного уровня достоверности. Значения расчетной СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² встречались в группе с увеличением АУ почти в 2 раза чаще (38% против 20%, $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что АУ в диапазоне значений 30–299 мг/сут связан с риском развития протеинурии и, в дальнейшем, терминальной почечной недостаточности [8, 23]. Этим определяется необходимость мониторинга АУ у больных СДТ1.

В проведенных ранее исследованиях было показано, что факторами, связанными с развитием АУ в диапазоне 30–299 мг/сут, являются качество метаболического контроля, систолическое артериальное давление, наличие ретинопатии,

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с уровнем альбуминурии (результаты множественного линейного регрессионного анализа)

Показатель	Beta	SD (Beta)	B	SD(B)	p
Независимая переменная	–	–	23,781	24,763	0,339
Наличие нейропатии	0,240	0,091	5,356	2,042	0,009
Hb, г/л	–0,260	0,116	–0,188	0,084	0,027
HbA1C, на 1%	0,153	0,087	1,007	0,575	0,082
Пол, м/ж	0,190	0,125	4,374	2,873	0,130
Возраст, лет	–0,230	0,148	–0,197	0,127	0,124
Возраст дебюта СД, лет	0,050	0,114	0,049	0,112	0,661
САД макс., мм рт. ст.	0,019	0,148	0,010	0,077	0,899
ДАД макс., мм рт. ст.	0,136	0,132	0,145	0,140	0,305
BMI	–0,009	0,098	–0,031	0,341	0,927
Альбумин сыворотки, г/л	–0,079	0,093	–0,322	0,377	0,395
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,077	0,111	0,052	0,076	0,490
P, ммоль/л	–0,014	0,084	–0,854	5,049	0,866
Общий холестерин, ммоль/л	–0,105	0,425	–1,164	4,700	0,805
Триглицериды, ммоль/л	4,244	5,125	53,070	64,082	0,409
HDL, ммоль/л	0,030	0,192	0,807	5,191	0,877
LDL, ммоль/л	0,167	0,373	2,188	4,890	0,655
VLDL, ммоль/л	–4,267	5,139	–116,721	140,601	0,408
Доза инсулина, ЕД/сут	0,092	0,083	0,068	0,062	0,269
Препролиферативная/ пролиферативная ретинопатия	0,056	0,088	2,205	3,440	0,523

Таблица 3

**Независимые предикторы выявления альбуминурии 15–59 мг/сут
(результаты пошагового логистического регрессионного анализа)**

Показатель	B	SD (B)	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Наличие нейропатии (vs отсутствие)	0,106	0,430	6,626	0,010	3,022	1,302–7,015
HbA1C, на 1%	0,240	0,126	3,616	0,050	1,271	1,000–1,626
СКФ, на 1 мл/мин/1,73 м ²	0,031	0,014	4,836	0,028	1,031	1,003–1,060
Константа	–6,57	1,694	15,075	0,001	0,001	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал, HbA1C – гликированный гемоглобин, SD – стандартное отклонение.

длительность течения СД, дислипидемия, курение [9, 10]. В этом исследовании впервые произведена попытка определить клинические факторы, ассоциированные с выявлением начальной альбуминурии, нижняя граница которой была определена как 15 мг/сут, а верхняя – 59 мг/сут. Основанием для такого подхода являются представления о том, что классический диапазон субклинической альбуминурии (устаревшее «микроальбуминурии») является слишком широким (30–299 мг/сут) и может не отражать только ранние морфологические изменения почек, типичные для СДТ1. Таким границам мочевой экскреции альбумина могут соответствовать как случаи начальных морфологических изменений, так и случаи продвинутого диабетического гломерулосклероза, имеющие разный прогноз.

Частота выявления АУ в данном исследовании, в целом, соответствует распространенности альбуминурии у больных СДТ1, определенной ранее в ряде работ [10–14]. Полученные данные подтвердили наличие связи риска выявления АУ в более низком диапазоне (15–59 мг/сут) с уровнем HbA1c, а также продемонстрировали возможное участие других факторов – уровней гемоглобина и СКФ, наличия нейропатии. Кажущийся диссонанс данных в виде включения гемоглобина (или наличия анемии) и СКФ, как предикторов АУ в разных регрессионных моделях (линейной и логистической), объясняется наличием сильной положительной связи между ними ($R_{\text{pearson}}=0,3$; $p=0,001$, данные не представлены). И если связь между более высокими значениями гломерулярной фильтрации и экскрецией альбумина не кажется удивительной с физиологической точки зрения и подтверждена некоторыми клиническими данными [11], то значение анемии для развития ХБП у больных СДТ1 нуждается в уточнении. Известно, что диабет является одним из факторов риска развития анемии при ХБП [15]. Патологические аспекты возможного влияния анемии на развитие ранних стадий ХБП при СДТ1 требуют дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, полученные данные делают целесообразным мониторинг неврологических осложнений СД, метаболического контроля, а также СКФ и уровня гемоглобина для прогнозирования и своевременной коррекции мер профилактики ранних стадий ХБП у больных СДТ1.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Mogensen CE, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78
2. Osterby R. Lessons from kidney biopsies. *Diab Metab Rew* 1996; 12: 151-174
3. Caramori ML, Parks A, Mauer M. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7): 1175-1181
4. Najafian B, Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(1): 1-8
5. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. Nacional'ny'e rekomendacii. Chronicheskaja bolez'n' pochek: osnovny'e printcipy' skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody' k lecheniu. *Nefrologiia* 2012; 16(1): 89-115]
6. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, et al. International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005; 54 (7): 2164-2171
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612
8. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, et al. The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: a 10 year prospective study. *Diabetic Med* 1995; 12(6): 482-487
9. Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, et al. Stering Comitte of the Swedish National Diabetes Register. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(3): 258-266
10. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, et al. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care* 1993; 16(10): 1376-1383
11. Amin R, Turner C, van Aken S, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1740-1749
12. Viswanathan V, Snehalatha C, Shina K, et al. Persistent microalbuminuria in type 1 diabetic subjects in South India. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1259-1261
13. Cisse A, Lopez Sall P, Diop PA, et al. Frequency of microalbuminuria during diabetes in Dakar. *Senegal Dakar Med* 2003; 48(3): 237-239

14. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1): 16-21 [Dobronravov VA. E'pidemiologiya diabeticheskoi` nefropatii: obshchie i regional'ny'e problemy`. Nefrologiia 2002; 6(1): 16-21]

15. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Безруких АМ и др. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. *Нефрология* 2006; 10(3): 7-13 [Dobronravov VA, Smirnov AV,

Bezrukikh AM et al. Anemiia i preddializny'e stadii khronicheskoi` bolezni pochek: clinicheskoe znachenie, rasprostranennost' i faktory` riska. Nefrologiia 2006; 10(3): 7-13]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.05.2015 г.

Принята в печать: 02.11.2015 г.