

Роль коагуляции и воспаления в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

¹Хасанова Ю.В., ^{1,2}Нелаева А.А., ²Галкина А.Б., ²Медведева И.В.

¹ГБУЗ ТО «Эндокринологический диспансер», Тюмень
(главный врач — д.м.н., проф А.А. Нелаева)

²ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень
(ректор — д.м.н., проф. Э.А. Кашиба)

Цель. Изучить роль маркеров воспаления (гомоцистеина (ГЦ), интерлейкина-6 (ИЛ-6)), компонентов коагуляционного звена гемостаза в развитии диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Были обследованы 240 больных СД2 на ранних стадиях ДН.

Результаты. Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем ГЦ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r=-0,38$) и прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и фибриногена (ФГ) ($r=0,55$).

Значение. Процесс воспаления и изменения в коагуляционном звене гемостаза влияют на развитие и прогрессирование ДН у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, коагулопатия, интерлейкин-6, гомоцистеин, воспаление

The role of coagulation and inflammation in the development of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus type 2

¹Khasanova Yu.V., ^{1,2}Nelayeva A.A., ²Galkina A.B., ²Medvedeva I.V.

¹Endocrinological Dispensary of Tyumen, Tyumen

²Tyumen State Medical Academia, Tyumen

Aim. To reveal the role of inflammatory markers (homocystein (HC), interleukin-6 (IL-6)), components of hemostatic mechanism of coagulation in the development of diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. A total of 240 patients with T2DM and DN were examined.

Results. Negative correlation between HC level and glomerular filtration rate (GFR) ($r=-0,38$) and positive correlation between IL-6 and fibrinogen ($r=0,55$) were observed.

Conclusion. Inflammation and changes in mechanism of coagulation have influence on development and progression of DN in patients with T2DM.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, coagulopathy, interleukin-6, homocystein, inflammation

Во всем мире диабетическая нефропатия (ДН) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) стоит на 2-м месте среди причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одной из ведущих причин развития терминальной почечной недостаточности является СД, оттеснив на 2–3-ю позиции артериальную гипертензию и неуточненные поражения почек [1]. Вместе с тем, специалисты все чаще сталкиваются с пациентами, у которых отмечается снижение фильтрационной функции почек неясного генеза. В связи с этим в 2002 г. по инициативе Национального почечного фонда США (NKF-K/DOQI) было предложено ввести обобщающий термин — «хроническая болезнь почек» (ХБП), в основу классификации которого положено определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — показателя, который наиболее точно характеризует стадию поражения почек и долговременный прогноз пациента. В настоящее время данная классификация ХБП принята в Российской Федерации [2].

В центре запуска патологических реакций, приводящих к развитию диабетических ангиопатий, в том числе и ДН, находится поврежденная клетка эндотелия сосудов. Беспрепятственное проникновение глюкозы в эндотелиальные клетки нарушает сбалансированную выработку эндотелием вазоактивных факторов, факторов свертывающей системы крови, факторов роста и пролиферации. В результате нарушается внутриорганный и тканевый гемодинамика, активируются процессы тромбообразования, пролиферации сосудов и гладкомышечных клеток, что в конечном итоге приводит к прогрессированию патологии почек и атеросклеротического процесса [1].

В последние годы было идентифицировано несколько метаболических факторов риска сосудистых поражений, в частности, уровень гомоцистеина (ГЦ) и провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) [3].

Если в отношении роли ГЦ в развитии макроангиопатий большинство исследователей сделали утвердительные

выводы, то результаты исследований о роли ГЦ в развитии микроангиопатий оказались неоднозначными [1].

В связи с этим становится актуальным исследование роли ГЦ и выявление взаимосвязи его уровня с прогрессированием коагулопатии у пациентов с СД2, имеющих ДН на различных стадиях ХБП.

Цель работы

Определение концентрации ГЦ, ИЛ-6 и их взаимосвязи с компонентом коагуляционного звена гемостаза у больных СД2.

Материалы и методы

В настоящей работе были обследованы 320 человек, из них 240 – больных СД2; группа контроля – 80 человек. Средний возраст больных – $52,7 \pm 1,57$ лет, длительность заболевания – $2,2 \pm 0,34$ года. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил $6,61 \pm 0,19\%$. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) – $30,30 \pm 0,62$ кг/м² (ожирение I ст.) [4]. Артериальная гипертензия (АГ) I ст. зарегистрирована в 90% случаев [5]. У 89% обследованных пациентов признаки диабетической ретинопатии (ДР) отсутствовали, у 11% – ДР I ст. Диабетическая дистальная полинейропатия I ст. (субклиническая) диагностирована в 6,7% случаев [6].

Пациенты с СД2 получали препараты: производные сульфонилмочевины (манинил, диабетон МВ) – 21,1%, бигуаниды (метформин) – 42,2%, комбинированную терапию – 36,7%.

Критериями исключения больных из исследования были состояния, вызывающие выраженную гипергомоцистеинемия (ГГЦ) (прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень ГЦ (метотрексат, противосудорожные препараты, закись азота, антагонисты H₂-рецепторов, эуфиллин), гипотиреоз, подтвержденный результатами исследования гормонов щитовидной железы, злокачественные новообразования, указание в анамнезе на заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), злоупотребление алкоголем, курение, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для исследования было сформировано четыре группы пациентов (сопоставимых по полу, возрасту и степени ожирения): 1-я группа – группа контроля (лица без нарушения углеводного обмена) – 80 человек, 2-я группа – пациенты с СД и нормоальбуминурией

(НАУ) – 80 человек. Пациенты с микроальбуминурией (МАУ) по уровню креатинина и СКФ были разделены на следующие группы: больные с МАУ, ХБП 1 стадии – 80 человек – 3-я группа, больные с МАУ, ХБП 2 стадии – 80 человек – 4-я группа (табл. 1) [7]. Средний уровень НАУ у пациентов 2-й группы составил $12,3 \pm 1,2$ мг/мл, при этом уровень СКФ за последние 3 месяца не снижался менее 60 мл/мин/1,73м². Средний уровень МАУ в группах 3 и 4 составил $70,09 \pm 2,1$ мг/мл.

Обследованные больные СД находились в состоянии компенсации углеводного обмена (табл. 1).

Клиническое и биохимическое обследование включало определение HbA_{1c} и МАУ методом боратного аффинного анализа (анализатор-рефлектометр «NICOcard Reader-II», Великобритания, Нидерланды).

Уровень ГЦ и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови оценивался хемотропным методом на иммуноферментном анализаторе («Immuline 1000», США).

Креатинин определяли кинетически по методу Яффе (автоматический биохимический анализатор «Sapphire-400», Япония). СКФ рассчитывалась по формуле MDRD.

Коагуляционное звено гемостаза оценивали, определяя активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое отношение (ПО), содержание фибриногена (ФГ) (В.П.Балуда, 1980) с использованием реактивов «Технология – стандарт» на полуавтомате «Thrombostat – 2», Германия.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0» (StatSoft.Ins, США) и «Microsoft Excel». Для определения степени взаимосвязи между изучаемыми параметрами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По мере развития ДН уровень ГЦ достоверно увеличивался (табл. 2). ГГЦ определялась у 15% пациентов, входящих в 3-ю группу с ХБП 1 и у 57 % обследованных в 4-й группе с ХБП 2. Достоверно значимых отличий данного показателя в контрольной группе и у пациентов

Таблица 1

Показатели углеводного обмена и функциональной активности почек у обследованных пациентов

Показатель	Группа 1 Контроль (n=80)	Группа 2 НАУ (n=80)	МАУ	
			Группа 3 ХБП 1 (n=80)	Группа 4 ХБП 2 (n=80)
HbA_{1c} , %	-	$6,49 \pm 0,21$	$6,65 \pm 0,18$	$6,69 \pm 0,18$
Креатинин, мкмоль/л	$65,56 \pm 3,35$	$69,47 \pm 1,67^*$	$70,40 \pm 2,06^{***}$	$82,60 \pm 2,29^{****, \wedge, \#}$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$100,84 \pm 3,95$	$91,93 \pm 2,66^{****}$	$94,15 \pm 1,15^{**}$	$79,95 \pm 1,91^{****, \wedge, \#}$

Различия в сравнении с 1-й группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$; в сравнении со 2-й группой: ^ – $p < 0,0001$; в сравнении с группой 3: # – $p < 0,0001$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей ГЦ и ИЛ-6 у больных СД2				
Показатель	Группа 1 Контроль (n=80)	Группа 2 НАУ (n=80)	МАУ	
			Группа 3 ХБП 1 (n=80)	Группа 4 ХБП 2 (n=80)
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,65±0,49	7,96±0,48	10,09±0,60*, ^	14,08±0,64*, ^, ##
ИЛ-6, пг/мл	2,54±0,27	2,58±0,24	3,67±0,31*, ^	4,35±0,50*, ^, #

Различия в сравнении с группой 1: * – $p < 0,0001$; в сравнении с группой 2: ^ – $p < 0,0001$; в сравнении с группой 3: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,0001$.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей коагуляционного компонента гемостаза у больных СД2				
Показатели	Группа 1 Контроль (n=80)	Группа 2 НАУ (n=80)	МАУ	
			Группа 3 ХБП 1 (n=80)	Группа 4 ХБП 2 (n=80)
ФГ, г/л	3,25±0,13	3,29±0,13	3,49±0,13*,^	3,71±0,15**,^^,#
ПО	1,02±0,03	1,02±0,03	1,02±0,03	1,01±0,04
АВР, с	86,34±3,71	95,33±3,84*	102,90±3,98**,^	104,25±2,83**,^^

Различия в сравнении с группой 1: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,0001$; в сравнении с группой 2: ^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,0001$; в сравнении с группой 3: # – $p < 0,01$.

с СД2 с НАУ не выявлено. Однако утверждение, что рост уровня ГЦ связан только с возникновением ХБП у пациентов с СД2, не обосновано, так как не следует упускать из внимания, что при доклинических стадиях ДН уже имеет место процесс гиперфльтрации. Вероятно, именно с этим связано отсутствие повышения уровня ГЦ у больных группы НАУ. Подтверждением полученных результатов было наличие обратной корреляционной связи между уровнем ГЦ и СКФ ($r=-0,38$). Полученные нами данные выявлены и рядом других авторов [8, 9].

В обследуемых группах по мере развития ДН наряду с ГГЦ увеличивался еще один фактор риска сосудистых осложнений – уровень ИЛ-6 (табл. 2).

Прогрессирование ДН тесно связано с хроническим низкоинтенсивным воспалением в почках. В основе этого воспаления лежат нарушенные взаимодействия между резидентными клетками почек (эндотелиальными, эпителиальными, мезангиальными), внеклеточным матриксом и мигрирующими в почки моноклеарами (прежде всего моноцитами/макрофагами). Pickup и соавт. показали, что высвобождение ИЛ-6 из моноцитов заметно усилено при СД2, в отличие от тех, у кого нет этого заболевания [3]. Описанные изменения были получены и в данной работе. Как видно из табл. 2, уровень ИЛ-6 достоверно увеличивался по мере прогрессирования ДН, у пациентов с МАУ в 3-й и 4-й группе он был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0.0001$).

При изучении патогенеза осложнений СД выявлено, что конечные продукты гликозилирования (КПГ), поступаая в кровь, вступают в связь с циркулирующими белками, присоединяются к клеточным рецепторам КПГ на макрофагах, стимулируя образование цитокинов и других факторов роста, повреждающих ткани, а также присоединяются к рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток, провоцируя выброс вазоактивных факторов [10–15]. Можно предположить, что процесс хронического низкоинтенсивного воспаления в почках

протекает одновременно с нарушением коагуляции и активацией фибринолиза. Учитывая это, большой интерес отводится изучению коагуляционного гемостаза. Результаты изучения гемокоагуляционного компонента у больных СД2 представлены в табл. 3.

Выявлено увеличение АВР в группе пациентов с ХБП 1 и 2 стадии по сравнению с пациентами с НАУ. Увеличение уровня ФГ было более выражено у пациентов 4-й группы (с ХБП 2 стадии).

Вероятно, процесс воспаления и нарушение коагуляции имеют не только общий механизм возникновения, но и, поддерживая друг друга, усугубляют прогрессирование ДН у пациентов с СД2, что подтверждается выявленной умеренной положительной корреляционной связью между уровнем ИЛ-6 и ФГ ($r=0,55$). Возможно, данные изменения позволят найти новые подходы к лечению и профилактике ДН в дальнейшем.

Выводы

1. Прогрессирование ДН сопровождается изменением показателей воспаления (повышение уровня ИЛ-6 и ГЦ) и изменением показателей коагуляции (повышение уровня ФГ).
2. Процессы воспаления и изменения в коагуляционном звене гемостаза у пациентов с СД2 взаимосвязаны и взаимообусловлены, что подтверждается наличием прямой корреляционной связи между показателями ИЛ-6 и ФГ ($r=0,55$).
3. У больных с ДН в 50% случаев выявляется ГГЦ, которая определяется уже на стадии МАУ, причем при ХБП 1 регистрируется у 15% обследуемых, а при ХБП 2 – у 57%; нарастает по мере прогрессирования ДН, что подтверждено наличием обратной корреляционной связи между уровнем ГЦ и СКФ ($r=-0,38$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией.

Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: Медицинское информационное агентство; 2006. С. 26-27, 52-63, 99-102, 142.
2. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: Медицинское информационное агентство; 2009. С. 22-26, 92-94, 122-126.
3. Фонсека В. Метаболический синдром. М: Практика; 2011. С. 216-217.
4. Чепетова ТВ, Мешков АН. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;(5):94-100.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6). Приложение 2.
6. Дедов ИИ. Национальное руководство по эндокринологии. М: ГОЭТАР-Медиа; 2009.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М, 2009.
8. Emoto M, Kanda H, Shoji T, Kawagishi T, Komatsu M, Mori K, Tahara H, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Nishizawa Y. Impact of Insulin Resistance and Nephropathy on Homocysteine in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2001 Mar;24(3):533-538.
9. Neugebauer S, Tarnow L, Stehouwer C, Teerlink T, Baba T, Watanabe T, Parving H.H. Total plasma homocysteine is associated with hypertension in Type 1 diabetic patients. Diabetologia. 2002 Sep;45(9):1315-1324. Epub 2002 Aug 8.
10. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: Издательство НГТУ; 2008. С. 73-75.
11. Потемкин ВВ, Кубатиев АА, Абрамова ЕА, Томилова ЕН, Гудукина ГН. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2007;(3):10-13.
12. Абрамова ЕА. Роль гомоцистеина плазмы крови в развитии сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. М; 2009.
13. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. Нефрология. 2006;10(2):7-17.
14. Cho EH, Kim EH, Kim WG, Jeong EH, Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Park JY, Lee KU. Homocysteine as a risk factor for development of microalbuminuria in type 2 diabetes. Korean Diabetes J. 2010 Jun;34(3):200-6. Epub 2010 Jun 30.
15. Нефёв ВЛ. Диагностическое и прогностическое значение нарушений цитокинового статуса в развитии ангиопатий при сахарном диабете второго типа. Саратов; 2008.

Хасанова Юлия Валерьевна

к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии,
ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень
E-mail: khasanova76@mail.ru

Нелаева Алсу Асатовна

главный врач ГБУЗ ТО «Эндокринологический диспансер», д.м.н., проф. кафедры
госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Тюменская государственная
медицинская академия, Тюмень

Галкина Анна Борисовна

врач-ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии,
ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

Медведева Ирина Васильевна

член-корр. РАМН, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом
эндокринологии, ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень