Экскреция аминного азота и аммиака с мочой у беременных с сахарным диабетом 1 типа

¹Алиметова З.Р., ²Валеева Ф.В.

¹ГУЗ Республиканская клиническая больница, Казань

(главный врач — М.В. Кормачев)

²ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

(ректор — профессор А.С. Созинов)

Цель. Изучение экскреции аминного азота и аммиака с суточной мочой у беременных с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в зависимости от срока беременности и уровня альбуминурии.

Материалы и методы. Обследованы в динамике 60 беременных, страдающих СД1. Функция проксимального канальца оценивалась по суточной экскреции аминного азота, функция дистального канальца — по суточной экскреции аммиака с мочой.

Результаты. Экскреция аминного азота с суточной мочой у беременных с СД по сравнению со здоровыми снижена во 2 триместре беременности независимо от уровня суточной альбуминурии, в 3 триместре — в группе микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ). Экскреция аммиака у беременных с СД по сравнению со здоровыми снижена во 2 триместре в группах МАУ и ПУ, в 3 триместре — в группе ПУ. Выявлена сильная корреляционная связь экскреции аммиака мочи с экскрецией аминного азота мочи у здоровых беременных во всех триместрах ($r \geq 0,833$, $p < 0,05$). В группе нормоальбуминурии сильная связь наблюдалась в 1 и 2 триместрах ($r \geq 0,7$, $p \leq 0,002$), в 3 триместре корреляционная связь несколько ослабевала ($r = 0,555$, $p = 0,05$). В группе МАУ сильная корреляционная связь выявлена лишь в 1 триместре ($r = 0,818$, $p = 0,003$), во 2 триместре она становилась умеренной ($r = 0,574$, $p = 0,033$). В группе ПУ корреляции между суточной экскрецией аминного азота и аммиака ни в одном из триместров выявлено не было.

Заключение. По мере увеличения срока беременности и выраженности нефропатии нарастают нарушения функции канальцевого аппарата почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, канальцевые нарушения, скорость клубочковой фильтрации

Excretion of amine nitrogen and ammonia in urine of pregnant women with type 1 diabetes mellitus

¹Alimetova Z.R., ²Valeeva F.V.

¹Republican Clinical Hospital, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

Aim. To study excretion of amine nitrogen and ammonia in urine of pregnant women with type 1 diabetes mellitus depending on gestational age and albuminuria level.

Materials and methods. A total of 60 pregnant women with type 1 diabetes mellitus were examined. Proximal and distal tubular function was estimated from daily excretion of amine nitrogen and ammonia respectively.

Results. Daily excretion of amine nitrogen and ammonia in urine of pregnant women with type 1 diabetes mellitus was lower than in healthy controls in the 2nd trimester regardless of albuminuria and in the 3rd trimester in patients with microalbuminuria (MAU) and proteinuria (PU). Ammonia excretion was twice lower than normal in the 2nd trimester in women with MAU and PU, and in the 3rd trimester in patients with PU. Healthy pregnant women showed significant correlation between ammonia and amine nitrogen excretion throughout pregnancy ($r > 0.833$, $p < 0.05$). In women with normal albuminuria strong correlation was recorded in the 1st and 2nd trimesters ($r > 0.7$, $p < 0.02$); it was somewhat weaker ($r = 0.555$, $p = 0.5$) in the 3rd trimester. In the MAU group strong correlation ($r = 0.818$, $p = 0.03$) was documented in the 1st trimester and moderate ($r = 0.574$, $p = 0.033$) in the 2nd trimester. No correlation between daily excretion of ammonia and amine nitrogen was found in the PU group.

Conclusion: Renal tubular dysfunction increases with gestation age and severity of nephropathy.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, tubular dysfunction, glomerular filtration rate

Распространенность диабетической нефропатии (ДН) среди беременных с сахарным диабетом 1 типа (СД1), как оценивают некоторые авторы, составляет около 6% [1]. Однако большинство работ по оценке течения ДН были основаны на определении поражения клубочкового аппарата почки. Тем не менее известно, что одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования ДН является поражение канальцевого аппарата почки. Принимая во внимание актуальность проблемы поражения почек на фоне диабета, а также отсутствие исследований о влиянии беременности на течение ДН, учитывающей изменения и канальцевого, и клубочкового аппарата почек, изучение данного направления представляется достаточно перспективным.

Целью нашего исследования стало изучение изменений функционального состояния почек у беременных с СД1 в зависимости от срока беременности и уровня суточной экскреции альбумина с мочой.

Материалы и методы

Для достижения цели были изучены скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и функции канальцев в зависимости от уровня суточной альбуминурии и срока беременности. Было обследовано в динамике 60 беременных, страдающих СД1, с разными стадиями ДН. В контрольную группу вошли 15 соматически здоровых женщин в различных триместрах беременности, сопоставимые по возрасту с основной группой, у которых в процессе обследования были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по СД.

Обследование проводилось согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД РФ [2]. Общеклиническое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, оценку компенсации диабета, скрининг специфических осложнений СД. Степень компенсации СД1 оценивалась по уровню гликированного

Рис. 1. Изменения СКФ у больных СД1 в зависимости от уровня суточной альбуминурии и срока беременности

гемоглобина (HbA_{1c}), гликемии натощак, постпрандиальной гликемии.

Для анализа данных проводился забор крови и суточной мочи: в 1 триместре — на сроке до 12 недель беременности (42 человека); во 2 триместре — 20–24 недели (53 человека); в 3 триместре — 32–36 недель (39 человек). Большая часть беременных была обследована во всех триместрах (всего проведено 134 исследования). СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта [2], в которой нормой для женщин считается 85–130 мл/мин:

$$СКФ = \frac{[(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}] \times 1,05}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

В зависимости от уровня альбумина в суточной моче, экскреция которого определялась на биохимическом анализаторе «Architech с 8000», пациенты были разделены на 3 группы: нормоальбуминурия (НАУ) при концентрации альбумина <30 мг/сут, микроальбуминурия (МАУ) — 30–300 мг/сут и протеинурия (ПУ) — >300 мг/сут.

Функция проксимального канальца, определяющая реабсорбционную способность почек, оценивалась по экскреции аминного азота с суточной мочой, который представляет собой азот свободных аминокислот, находящихся в исследуемом субстрате (метод Поп и Стивенсенс (Смирнов Л.Г., 1960)).

Повышение экскреции аминного азота с суточной мочой является маркером максимальной реабсорбционной способности проксимальных канальцев на фоне гиперфильтрации [3].

О состоянии дистального отдела канальцев, поддерживающего кислотно-основное равновесие, судили по суточной экскреции аммиака с мочой (результат внутриканальцевого метаболизма реабсорбированных аминокислот) (методом, рекомендованным Вельтишевым Ю.Е. (1979)) [3].

С учетом того, что большинство распределений медико-биологических показателей, особенно в малых выборках, не являются нормальными, для статистической обработки результатов использованы непараметрические методы вариационной статистики (при помощи программы Biostatistica, Glantz S.A., 1999): критерий Краскела-Уоллиса (критерий H) для сравнения не-

скольких независимых выборок; критерий Манна-Уитни (показатель T) для сравнения 2 независимых выборок; коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическая значимость различий оценивалась при справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% (p<0,05).

Результаты

Возраст беременных составил от 19 до 37 лет [26 (23; 29) лет]. Длительность диабета — от 1 месяца до 20 лет [9 (2,75; 12,5) лет]. По уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c} группы статистически значимо не различались (p>0,05), HbA_{1c} составил 6% [5,4; 7,05].

При анализе СКФ было выявлено, что по мере увеличения срока беременности у здоровых пациенток отмечалось нарастание значений СКФ (H=7, p=0,008), максимальное во 2 триместре беременности.

Увеличение СКФ, свойственное беременности, у больных СД по мере увеличения срока беременности было лишь в группе НАУ (H=14, p=0,000), но было ниже по сравнению со здоровыми (p<0,05). Нарастание СКФ у беременных с СД с нефропатией в группе МАУ было статистически не значимо (p>0,05), а в группе беременных с ПУ в 3 триместре происходило даже снижение СКФ (T=31, p=0,02) (рис. 1).

Таким образом, СКФ у беременных, страдающих диабетом, по сравнению со здоровыми беременными снижена во всех группах, независимо от уровня суточной альбуминурии (p<0,05).

При исследовании динамики экскреции аминного азота с суточной мочой как показателя функции проксимальных канальцев, было выявлено ее увеличение у здоровых беременных ко 2 триместру (p<0,05), а у больных СД она не менялась вне зависимости от уровня суточной альбуминурии и срока гестации (p>0,05).

При сравнении уровня суточной экскреции аминного азота с мочой у беременных с СД со здоровыми беременными оказалось, что он снижен во 2 триместре беременности во всех группах, независимо от уровня суточной альбуминурии (H=12,75, p=0,007), в 3 триместре — в группе МАУ и ПУ (p<0,05).

Учитывая, что на фоне значительно изменяющейся СКФ по одному показателю трудно судить о реабсорбционных возможностях проксимальных канальцев, в качестве дополнительного параметра мы взяли экскрецию мочевой кислоты с суточной мочой, увеличение которой возникает в состоянии гиперфильтрации при снижении реабсорбции в проксимальных канальцах [3].

Было выявлено, что как у здоровых беременных, так и при диабете, несмотря на изменения СКФ у здоровых беременных и у пациенток в группе НАУ, данный показатель статистически значимо не менялся вне зависимости от срока беременности.

При анализе суточной экскреции аммиака (результат внутриканальцевого метаболизма реабсорбированных аминокис-

Таблица 1

Корреляционная связь экскреции аминного азота и экскреции аммиака, экскреции аминного азота и СКФ, а также экскреции аммиака и СКФ в зависимости от срока беременности и экскреции альбумина с мочой									
	Амин. азот и аммиак			Амин. азот и СКФ			Аммиак и СКФ		
	1 тр.	2 тр.	3 тр.	1 тр.	2 тр.	3 тр.	1 тр.	2 тр.	3 тр.
Здоровые	r=0,986 p<0,02 n=12	r=0,833 p=0,014 n=15	r=0,943 p<0,05 n=11	r=0,9 p=0,016 n=12	r=0,5 p=0,192 n=15	r=0,543 p>0,05 n=12	r=0,7 p<0,05 n=12	r=0,262 p=0,501 n=15	r=0,371 p>0,05 n=12
НАУ	r=0,71 p=0,002 n=22	r=0,798 p=0,000 n=26	r=0,555 p=0,05 n=21	r=0,684 p=0,003 n=22	r=-0,35 p=0,143 n=26	r=0,264 p=0,373 n=21	r=0,636 p=0,049 n=22	r=-0,13 p=0,58 n=26	r=-0,12 p=0,696 n=21
МАУ	r=0,818 p=0,003 n=12	r=0,574 p=0,033 n=15	r=0,6 p>0,05 n=10	r=0,691 p=0,021 n=12	r=-0,15 p=0,617 n=15	r=0,3 p>0,05 n=10	r=0,618 p=0,044 n=12	r=-0,43 p=0,135 n=15	r=0,5 p>0,05 n=10
ПУ	r=0,7 p>0,05 n=8	r=0,5 p=0,161 n=12	r=0,486 p>0,05 n=8	r=0,7 p>0,05 n=8	r=-0,27 p=0,465 n=12	r=0,257 p>0,05 n=8	r=0,2 p>0,05 n=8	r=-0,03 p=0,913 n=12	r=0,771 p>0,05 n=8

лот) в качестве параметра, характеризующего функцию дистальных канальцев по поддержанию кислотно-основного равновесия, у здоровых беременных было выявлено ее нарастание ко 2 триместру, а у пациенток с СД экскреция аммиака с суточной мочой не изменялась вне зависимости от уровня суточной альбуминурии и срока гестации.

При сравнении со здоровыми она существенно снижена во 2 триместре в группе МАУ ($T=144$, $p=0,022$) и ПУ ($T=116$, $p=0,007$), в 3 триместре – в группе ПУ ($T=54$, $p<0,05$).

При анализе корреляционных связей выявлена сильная связь экскреции аммиака мочи с экскрецией аминного азота мочи у здоровых беременных во всех триместрах ($r\geq 0,833$, $p<0,05$). В группе НАУ сильная связь наблюдалась в 1 и 2 триместрах ($r\geq 0,7$, $p\leq 0,002$), в 3 триместре корреляционная связь несколько ослабевала ($r=0,555$, $p=0,05$). В группе МАУ сильная корреляционная связь выявлена лишь в 1 триместре ($r=0,818$, $p=0,003$), во 2 триместре она становилась умеренной ($r=0,574$, $p=0,033$), а в 3 триместре становилась статистически незначимой ($p>0,05$). В группе ПУ корреляции между суточной экскрецией аминного азота и аммиака ни в одном из триместров выявлено не было ($p>0,05$).

Корреляционная связь экскреции аминного азота и СКФ, а также экскреции аммиака и СКФ у здоровых беременных обнаружена в 1 триместре ($r\geq 0,7$, $p<0,05$), как и в группах НАУ и МАУ, однако она была менее выражена ($r\leq 0,691$, $p<0,05$). В группе ПУ корреляция отсутствовала ($p>0,05$) (табл. 1).

Заключение

Нарастание СКФ, свойственное физиологической беременности, наблюдалось у беременных с СД1 только в группе НАУ, но по сравнению со здоровыми оно было снижено. Уже со стадии МАУ увеличение СКФ, по мере увеличения срока беременности, отсутствовало. На стадии ПУ во второй половине беременности СКФ даже снижалось, что может свидетельствовать об истощении почечного резерва.

Гиперфильтрации соответствует большая нагрузка на проксимальные канальцы. Реабсорбционная способность канальцев ограничена, и по мере нарастания СКФ клубочково-канальцевый баланс нарушается.

Компенсаторные возможности дистальных канальцев по поддержанию кислотно-основного состояния организма снижены уже на стадии НАУ, что подтверждается отсутствием нарастания экскреции аммиака с мочой по мере увеличения срока беременности у больных с СД1.

По мере увеличения срока беременности и выраженности нефропатии корреляционная связь между суточной экскрецией аминного азота и аммиака с мочой у больных СД1 снижается, что также свидетельствует о нарушении функции канальцевого аппарата почек.

Таким образом, изменение функционального состояния почек на фоне беременности у больных СД1 зависит как от срока беременности, так и от уровня альбуминурии.

Литература

1. How H.Y., Sibai B.M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with diabetic nephropathy // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2002. – Vol. 12(6). – P. 402–407.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2007. – 112 с.
3. Нефрология. Руководство для врачей. В 2 томах. Том 1 / Под ред. И.Е. Тареевой. – М: Медицина, 1995. – 496 с.

Алиметова Зульфия Раисовна

врач-эндокринолог, ГУЗ Республиканская клиническая больница, Казань

E-mail: alzburg@mail.ru

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., профессор, зав. курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань