

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2007

УДК 616.61-004-02:616.379-008.64]-092-078.33

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ЭКСКРЕЦИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ С МОЧОЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

Новосибирский государственный медицинский университет

Целью исследования было изучение мочевой экскреции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) на разных стадиях нефропатии у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Обследовано 57 больных, в том числе 22 с нормальной альбуминурией, 23 с микроальбуминурией, 12 с протеинурией. Экскреция ИФР-1 и ФРЭС была повышена у больных с микроальбуминурией и протеинурией по сравнению с контролем (ИФР-1: $p = 0,004$ и $p = 0,00008$; ФРЭС: $p = 0,06$ и $p = 0,02$ соответственно). Экскреция ростовых факторов обратно коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем гемоглобина (ИФР-1: $r = -0,43$ и $r = -0,41$; ФРЭС: $r = -0,14$ и $r = -0,27$ соответственно). У больных с нормо- и микроальбуминурией экскреция ИФР-1 была связана с толщиной клубочковой и канальцевой базальной мембраны ($r = 0,59$ и $r = 0,53$) и числом малых отростков подоцитов ($r = -0,69$). Экскреция ФРЭС коррелировала с объемом мезангия ($r = 0,69$) и толщиной клубочковой базальной мембраны ($r = 0,53$). ИФР-1, но не ФРЭС, положительно коррелировал с HbA_{1c} ($r = 0,47$ и $r = 0,02$). Можно сделать вывод, что повышенная мочевая экскреция ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа связана с развитием нефропатии и может использоваться для ранней диагностики этого осложнения.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста эндотелия сосудов.

The aim of the investigation was to study the urinary excretion of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) at different stages of nephropathy in 57 patients with type 1 diabetes, including 22 patients with normal albuminuria, 23 with microalbuminuria, and 12 with proteinuria. The excretion of IGF-1 and VEGF was increased in the microalbuminuric and proteinuric patients as compared with the controls (IGF-1: $p = 0.004$ and $p = 0.00008$; VEGF: $p = 0.06$ and $p = 0.02$). That of growth factors inversely correlated with glomerular filtration rates and hemoglobin levels (IGF-1: $r = -0.43$ and $r = -0.41$; VEGF: $r = -0.14$ and $r = -0.27$). In the normo- and microalbuminuric patients, IGF-1 excretion was associated with the thickness of glomerular and tubular basement membranes ($r = 0.59$ and $r = 0.53$, respectively) and with the number of podocytic foot processes ($r = -0.69$). VEGF correlated with the volume of the mesangium ($r = 0.69$) and the thickness of the glomerular basement membrane ($r = 0.53$). IGF-1 rather than VEGF positively correlated with HbA_{1c} ($r = 0.47$ and $r = 0.02$). It has been concluded that in patients with type 1 diabetes, the increased urinary excretion of IGF-1 and VEGF is associated with the development of nephropathy and may be used for the early diagnosis of this complication.

Key words: diabetic nephropathy, insulin-like growth factor 1, vascular endothelial growth factor.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД), в основе которого лежит процесс склерозирования почечной ткани. В настоящее время не вызывает сомнений, что гипергликемия является главным патогенетическим фактором, запускающим процесс склерозирования клубочков и интерстиция почек при СД. Ее эффект реализуется через изменение экспрессии ряда цитокинов и факторов роста, под контролем которых находится синтетическая функция клубочковых и канальцевых клеток, аккумуляция и распад компонентов межклеточного матрикса (коллагена, гликозаминогликанов, фибронектина и др.) [1, 2]. В последнее время большой интерес исследователей вызывает роль инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и фактора роста сосудистого эндотелия (ФРЭС) в формировании ДН.

ИФР-1 — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 7,66 кД, аминокислотная последовательность которого высокоомологична С-пептиду и инсулину. Синтез ИФР-1 находится под контролем соматотропного гормона (СТГ), при этом ИФР-1 опосредует ростстимулирующее действие СТГ. В почечных клубочках ИФР-1 вырабатывается в ме-

зангиоцитах [8]. ИФР-1 важен для процесса эмбрионального развития почек, гипертрофии и регенерации этого органа, под его контролем находится синтетическая функция почечных клеток, процессы клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции [22].

Важнейшую роль в межклеточных кооперациях в почках играет ФРЭС. Описано несколько молекулярных разновидностей данного фактора, включая ФРЭС-А, В, С, D. В настоящее время наиболее изучен ФРЭС-А, представляющий собой гликопротеид, секретируемый как гомодимер с молекулярной массой 45 кД. Способность вырабатывать ФРЭС присуща большинству типов клеток, но не самим эндотелиоцитам. Основными продуцентами ФРЭС в клубочках почек человека являются подоциты, а комплексы ФРЭС—рецептор обнаруживаются главным образом в эндотелии [12]. В функции ФРЭС входит регуляция пролиферативной активности и дифференцировки эндотелиальных клеток, проницаемости микрососудов, ангиогенеза и обмена межклеточного матрикса [24].

Важная роль ИФР-1 и ФРЭС в физиологии почек, в частности в регуляции межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, дает основа-

ния предполагать, что определение экскреции с мочой указанных факторов может являться ценным тестом для ранней диагностики и мониторинга течения ДН. Данные литературы об изменениях мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД крайне ограничены [4, 6, 10]. Не исследована взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС со структурными и функциональными изменениями в почках на разных стадиях ДН.

С учетом этого, целью работы явилось изучение мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа с различными стадиями ДН в сопоставлении с изменениями структуры, функции почек и качеством контроля гликемии.

Материалы и методы

Обследовано 57 пациентов (24 мужчины и 33 женщины) в возрасте от 16 до 55 лет (медиана 30 лет), с длительностью заболевания от 1 мес до 41 года (медиана 6 лет). В исследование не включались больные с кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, обострением сопутствующих заболеваний. Больные были разделены на 3 группы: с нормальной альбуминурией (22 человека, 1-я группа), с микроальбуминурией (23 человека, 2-я группа), с протеинурией (12 больных, 3-я группа). У 3 пациентов с протеинурией выявлен нефротический синдром, у 8 — снижение клиренса креатинина. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в табл. 1, демонстрирующей, что пациенты с выраженной нефропатией в целом были старше, имели большую длительность СД, худшие показатели гликемического контроля, более высокий уровень креатинина и меньшую скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $28,8 \pm 9,5$ года).

Содержания ИФР-1 исследовали в утренней порции мочи методом усиленной ферментной хемотропности на автоматизированном анализаторе "Immulite One" (фирма DPC, США), используя наборы фирмы—производителя прибора. Исследование содержания ФРЭС (точнее, изоформы ФРЭС-А) проводили в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа с помощью

коммерческих наборов фирмы "Bender MedSystems" (Австрия) с использованием планшеточного ридера BioRad 680 (фирма "BioRad", США) и программного обеспечения "Zemfira". Результаты определения ИФР-1 и ФРЭС приводили к величине экскретируемого креатинина. Исследования проведены в гормональной лаборатории (зав. — канд. мед. наук В. В. Романов) МЦ "Лабораторная диагностика".

Морфологическое исследование биоптатов почек выполнено у 18 больных с ранними стадиями ДН, в том числе у 9 с нормоальбуминурией и у 9 с микроальбуминурией. Нефробиопсия проводилась с целью ранней и дифференциальной диагностики поражения почек у пациентов с факторами риска ДН: при большой длительности СД, неудовлетворительном контроле гликемии, наличии диабетической ретинопатии и/или артериальной гипертензии. Процедура проводилась под ультразвуковым контролем в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. А. В. Сасин) Государственной новосибирской областной клинической больницы. Больные давали письменное информированное согласие на проведение биопсии.

Выраженность изменений в почках оценивали с помощью световой и электронной микроскопии. Срезы для световой микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по ван Гизону. Относительный объем мезангия определяли с помощью окулярной сетки на 289 точек (Г. Г. Автандилов, 1990). Ультратонкие срезы толщиной 35—45 нм изучали в электронном микроскопе JEM 1010. Морфометрию структурных элементов нефрона проводили при увеличении в 38 000 раз. Определяли толщину клубочковой и канальцевой базальной мембраны (БМ), а также количество малых отростков подоцитов на 7 мкм БМ. Электронно-микроскопическое исследование почек выполнено в лаборатории ультраструктурных исследований (зав. — проф. Н. П. Бгатова) НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 1/11 от 16.11.05 г.).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 6.0. Учитывая, что рас-

Таблица 1

Характеристика групп больных СД 1-го типа с разными стадиями ДН

Показатель	Группа больных		
	1-я (n = 22)	2-я (n = 23)	3-я (n = 12)
Возраст, годы	25 (21; 34)	28 (19; 34)	43 (30; 48)**
Длительность СД, годы	3,8 (1,5; 6)	7 (4; 12)	17 (11,5; 25,5)**
Доза инсулина, ЕД/кг/сут	0,66 (0,55; 0,8)	0,62 (0,47; 0,8)	0,59 (0,52; 0,75)
HbA _{1c} , %	7,9 (7; 9,8)	8,8 (8,1; 10,6)	10,1 (9,2; 12,3)*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9 (6,4; 8,7)	9,8 (6; 11,8)*	9,6 (7,9; 12,4)*
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	8,8 (7,5; 10,9)	8,9 (7,7; 12,1)	11,4 (7,6; 12,9)
Креатинин крови, мкмоль/л	85 (76; 93)	81,5 (76; 93)	124,5 (91,5; 325,5)**
СКФ, мл/мин	103 (84,3; 115,5)	102,8 (93,5; 120,5)	60,5 (24,6; 95,4)**

Примечание. Данные представлены как медианы (25-й; 75-й перцентили); звездочки — достоверные ($p < 0,05$) различия: одна — с 1-й группой больных, две — с 1-й и со 2-й группами.

Таблица 2

Мочевая экскреция ИФР-1 (в пг/мкмоль) и ФРЭС (в нг/мкмоль) у больных СД 1-го типа с разными стадиями ДН

Показатель	Группа больных			
	контроль (n = 10)	1-я (n = 22)	2-я (n = 23)	3-я (n = 12)
ИФР-1	2,14 (1,98; 2,91)	2,52 (2,1; 3,22)	3,68 (2,95; 4,62)*	7,63 (6,04; 13,04)**
ФРЭС	5,37 (3; 9,7)	6,49 (4,39; 10,8)	10,2 (5,76; 19,9)	16,67 (6,98; 45,87)*

Примечание. Звездочки — достоверные ($p < 0,05$) различия: одна — с контролем и 1-й группой больных, две — с контролем, 1-й и 2-й группами.

пределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни и ANOVA Краскела—Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы, 25-й и 75-й перцентили.

Результаты

Экскреция ИФР-1 и ФРЭС на разных стадиях ДН. Как видно из табл. 2, экскреция ИФР-1 и ФРЭС возрастала по мере увеличения выраженности ДН. У пациентов с нормоальбуминурией содержание в моче обоих факторов роста не отличалось от контроля. У больных с микроальбуминурией экскреция ИФР-1 и ФРЭС была умеренно повышена по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,004$ и $p = 0,06$ соответственно) и с пациентами с нормальной ЭАМ (в обоих случаях $p = 0,04$). Значительное повышение показателей выявлено у больных с протеинурией: медиана экскреции ИФР-1 в данной группе превышала контроль в 3,6 раза ($p = 0,00008$), медиана экскреции ФРЭС — в 3,1 раза ($p = 0,02$). Содержание ИФР-1 в 3-й группе было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах больных ($p = 0,000005$ и $p = 0,00006$ соответственно). Достоверные различия по уровню ФРЭС имелись только между 1-й и 3-й группами ($p = 0,02$).

При ранговом корреляционном анализе выявлены значимые взаимосвязи между экскрецией ИФР-1 и уровнем креатинина ($r = 0,33$, $p = 0,01$), величиной СКФ ($r = -0,43$, $p = 0,002$) и суточной протеинурии ($r = 0,39$, $p = 0,003$). Экскреция ФРЭС с этими показателями не коррелировала ($r = 0,13$, $p = 0,35$; $r = -0,14$, $p = 0,03$; $r = 0,03$, $p = 0,84$ соответственно).

Повышение экскреции ростовых факторов оказалось связанным с выраженностью эритропоэтин-зависимой ("почечной") анемии. Оба фактора обратно коррелировали с уровнем гемоглобина (ИФР: $r = -0,41$, $p = 0,001$; ФРЭС: $r = -0,27$, $p = 0,04$) и числом эритроцитов (ИФР: $r = -0,42$, $p = 0,001$; ФРЭС: $r = -0,26$, $p = 0,05$).

Взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС с ранними морфологическими изменениями в почках. При исследовании биоптатов почек у больных СД с нормо- и микроальбуминурией зафиксированы изменения, характерные для начальных стадий ДН: гипертрофия клубочков, очаговое расширение мезангия,

увеличение просвета и утолщение стенок капиллярных петель, утолщение клубочковой и канальцевой БМ, расширение и частичное слияние малых отростков подоцитов, начальные этапы склероза интерстиция и артериол. Средняя толщина гломерулярной БМ составила 530 (440; 650)¹ нм, толщина канальцевой БМ — 740 (710; 880) нм, количество малых отростков подоцитов — 9,3 (8,2; 11,1) на 7 мкм толщины гломерулярной БМ, отношение объема мезангия к объему клубочков — 23 (20,1; 25,4)%. Как видно из табл. 3, экскреция исследованных факторов роста коррелировала с большинством указанных морфологических параметров, отражающих выраженность ранних стадий ДН.

Взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС с гликемическим контролем. Содержание ИФР-1 слабо коррелировало с уровнем гликемии натощак ($r = 0,29$, $p = 0,03$) и с постпрандиальной гликемией ($r = 0,27$, $p = 0,04$). Более тесная взаимосвязь выявлена с HbA_{1c} ($r = 0,47$, $p = 0,001$). Экскреция ФРЭС была ассоциирована с уровнем гликемии натощак ($r = 0,36$, $p = 0,005$), но не показала связи с постпрандиальной гликемией ($r = 0,20$, $p = 0,14$) и HbA_{1c} ($r = 0,02$, $p = 0,89$).

Наиболее высокий уровень ИФР-1 наблюдался у больных с резкими колебаниями гликемии в течение суток: медиана экскреции ИФР-1 в данной подгруппе ($n = 10$) составила 7,53 пг/мкмоль креатинина, 25-й и 75-й перцентили — 6,12 и 12,6 пг/мкмоль соответственно. В отношении ФРЭС подобной закономерности не выявлено.

Между ИФР-1 и ФРЭС прослеживалась умеренная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,55$, $p = 0,00001$).

Таблица 3

Корреляции мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС со структурными параметрами почек у больных СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией

Показатель	ИФР-1		ФРЭС	
	r	p	r	p
Толщина клубочковой БМ, нм	0,59	0,02	0,53	0,05
Толщина канальцевой БМ, нм	0,53	0,04	0,30	0,28
Число малых отростков подоцитов	-0,69	0,004	-0,48	0,08
Объем мезангия	0,34	0,19	0,69	0,004

Примечание. r — коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, p — достоверность коэффициентов корреляции.

¹В скобках приводятся 25-й и 75-й перцентили.

Обсуждение

Проведенное исследование показало нарастающие мочевого экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа по мере увеличения выраженности ДН. Вероятно, это отражает увеличение продукции данных медиаторов в почках. Возрастание почечной экспрессии ИФР-1 [16, 20] и ФРЭС [17, 18] выявлено у животных с экспериментальным диабетом. Усиление почечного синтеза ФРЭС обнаружено и у пациентов с ДН [4, 12].

Наиболее вероятным фактором, активирующим синтез ИФР-1 и ФРЭС при СД, является гипергликемия. Проведенные нами исследования показали взаимосвязь между качеством гликемического контроля и экскрецией этих медиаторов с мочой. Это соответствует результатам экспериментов, свидетельствующих, что избыток глюкозы активирует продукцию ИФР-1 и ФРЭС в почечных клетках. In vitro показано, что высокий уровень глюкозы усиливает экспрессию гена ИФР-1 в мезангиоцитах [19], а также синтез ФРЭС в подоцитах [13], мезангиоцитах [4, 17] и в эпителиоцитах канальцев [14]. Наиболее высокий уровень экскреции ИФР-1 зафиксирован нами у пациентов с резкими колебаниями гликемии в течение суток. Данную взаимосвязь можно объяснить тем, что синтез ИФР-1 контролируется СТГ, а продукция последнего возрастает при резких колебаниях гликемии. На стадии клинически выраженной ДН гиперпродукцию ростовых факторов может усиливать анемия и связанная с ней хроническая гипоксия почек. В экспериментах показано, что гипоксия обладает стимулирующим эффектом на синтез ФРЭС. Подобным эффектом обладает ИФР-1 [21].

Повышение синтеза ИФР-1 и ФРЭС может играть важную роль в развитии ДН. Обсуждается несколько путей вовлечения ИФР-1 в патогенез диабетического поражения почек. Установлено, что ИФР-1 повышает продукцию коллагена IV типа и других компонентов межклеточного матрикса [23] и снижает синтез коллагенолитических ферментов [15] в мезангиальных клетках. Тем самым он может способствовать аккумуляции коллагена в мезангии. ИФР-1 вызывает аккумуляцию липидов в мезангиоцитах, что нарушает их сократительные свойства и способствует превращению в "пенистые" клетки [3]. На ранних стадиях нефропатии указанный фактор способствует развитию гипертрофии клубочков [15], а также гиперfiltrации [10]. ИФР-1 оказывает антинатрийуретический эффект [10], что связано с его способностью повышать реабсорбцию натрия в дистальных канальцах [25]. Это свойство ИФР-1 может способствовать задержке натрия и воды у пациентов с ДН.

Роль ФРЭС в развитии ДН связана со способностью данного фактора активировать диацилглицеролзависимые изоформы протеинкиназы С — фермента, через который гипергликемия оказывает стимулирующий эффект на синтез межклеточного матрикса [26]. ФРЭС повышает синтез коллагена IV типа в подоцитах [5], стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток [18], увеличивает проницаемость клубочковых капилляров и альбуминурию, а также вызывает воспа-

лительные изменения в клубочках, способствуя привлечению в них мононуклеаров [24]. Значение ФРЭС для развития ДН доказано в экспериментах на животных. Показано, что введение антител к ФРЭС мышам линии db/db с СД тормозит развитие гипертрофии клубочков, препятствует утолщению БМ, росту альбуминурии и повышению уровня креатинина [8]. У крыс со стрептозотоциновым диабетом антитела к ФРЭС уменьшали гипертрофию клубочков, гиперfiltrацию и альбуминурию [7].

Итак, активацию продукции ИФР-1 и ФРЭС в почках при СД можно рассматривать как одно из связующих патогенетических звеньев между гипергликемией и нефросклерозом.

Исследование экскреции ростовых факторов с мочой может использоваться в целях ранней диагностики ДН. Это доказывают обнаруженные нами взаимосвязи экскреции ИФР-1 и ФРЭС с морфологическими параметрами, отражающими степень изменений в почках на ранних стадиях ДН (толщина клубочковой и канальцевой БМ, объем мезангия, количество малых отростков подоцитов). Вероятно, определение экскреции факторов роста может быть прогностическим тестом, позволяющим оценить риск развития нефросклероза. Справедливость данного предположения нуждается в проверке в проспективных исследованиях.

Обнаруженная взаимосвязь экскреции ростовых факторов с параметрами гликемического контроля еще раз подтверждает важность достижения нормогликемии в профилактике ДН. Установление роли фиброгенных факторов роста в патогенезе ДН позволяет наметить ряд перспективных подходов к лечению данного осложнения. Они заключаются в использовании антител к факторам роста, антагонистов их рецепторов, "нокаутировании" генов ростовых факторов, применении ингибиторов ангиогенеза [19]. Указанные подходы положительно зарекомендовали себя в экспериментах на животных в качестве методов, позволяющих замедлить прогрессирование ДН. Перспективной задачей является установление эффективности данных методов нефропротекции в клинике.

Выводы

1. Почечная экскреция ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа возрастает параллельно развитию нефропатии и достигает наибольшей выраженности у пациентов с протеинурией и почечной недостаточностью.

2. У больных с нормо- и микроальбуминурией экскреция ИФР-1 и ФРЭС отражает выраженность морфологических изменений в почках (утолщение базальных мембран, изменение малых отростков подоцитов и расширение мезангия клубочков), что позволяет рассматривать экскрецию данных факторов в качестве раннего маркера ДН.

3. Взаимосвязь изменений экскреции ИФР-1 и ФРЭС с качеством метаболического контроля СД подтверждает определяющую роль гипергликемии в развитии ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — № 4. — С. 45—49.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
3. Berfield A. K., Andress D. L., Abrass C. K. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 4. — P. 1229—1237.
4. Cha D. R., Kang Y. S., Han S. Y. et al. // J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 183, N 1. — P. 183—194.
5. Chen S., Kasama Y., Lee J. S. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 2939—2949.
6. Cummings E. A., Sochett E. B., Dekker M. G. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 8. — P. 1341—1346.
7. De Vriese A. S., Tilton R. G., Elger M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 993—1000.
8. Elliot S. J., Striker L. J., Hattori M. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133, N 4. — P. 1783—1788.
9. Flyvbjerg A., Dagaes-Hansen F., De Vriese A. S. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 10. — P. 3090—3094.
10. Fujihara M., Uemasu J., Kawasaki H. // Clin. Nephrol. — 1996. — Vol. 45, N 6. — P. 372—378.
11. Giordano M., DeFronzo R. A. // Nephron. — 1995. — Vol. 71, N 1. — P. 10—15.
12. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K. et al. // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69, N 9. — P. 1654—1661.
13. Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901—913.
14. Kim N. H., Oh J. H., Seo J. A. et al. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67, N 1. — P. 167—177.
15. Lupia E., Elliot S. J., Lenz O. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 8. — P. 1638—1644.
16. Miyatake N., Shikata K., Wada J. et al. // Nephron. — 1999. — Vol. 81, N 3. — P. 317—323.
17. Ohshiro Y., Ma R. C., Yasuda Y. et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, N 11. — P. 3112—3120.
18. Onozaki A., Midorikawa S., Sanada H. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — Vol. 317, N 1. — P. 24—29.
19. Pandya N. M., Dhalla N. S., Santani D. D. // Vasc. Pharmacol. — 2006. — Vol. 44, N 5. — P. 265—274.
20. Pugliese G., Pricci F., Locuratolo N. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 7. — P. 775—784.
21. Punglia R. S., Lu M., Hsu J. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 10. — P. 1619—1626.
22. Richmond E. J., Uzri A., Rogol A. D. // Nephron. — 2001. — Vol. 89, N 1. — P. 5—9.
23. Schreiber B. D., Hughes M. L., Groggel G. C. // Clin. Nephrol. — 1995. — Vol. 43, N 6. — P. 368—374.
24. Schrijvers B. F., Flyvbjerg A., De Vriese A. S. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2003—2017.
25. Wang S. N., Lapage J., Hirschberg R. // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 134, N 2. — P. 154—160.
26. Xia P., Aiello L. P., Ishii H. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, N 9. — P. 2018—2026.

Поступила 20.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-07-08-039.11-036.8

А. Норкус, Р. Остраускас, Р. Шульцайте

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАННЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Институт эндокринологии Каунасского медицинского университета, Литовская Республика

Выявление сахарного диабета (СД) 2-го типа часто происходит с опозданием, уже после развития осложнений, требующих дорогостоящего лечения. Средства, которые затрачиваются на лечение вызванных СД осложнений, значительно превышают суммы, выделяемые на компенсацию самого СД. Цель работы — оценить влияние современной диагностики и рано начатого лечения СД 2-го типа на общие издержки лечения. Оценивали прямые и косвенные затраты на лечение СД 2-го типа и его осложнений путем применения модели Маркова с 5% годовой скидкой. Установлено, что, применяя своевременные диагностические меры выявления СД 2-го типа, общие затраты бюджета на 1 пациента за 5 лет могут быть снижены на 1736 литов, или 503 евро (1 евро = 3,4528 литы), а за 10 лет — на 1712 евро. Можно снизить не только прямые, но и косвенные затраты. За 5 лет на 1 пациенте можно сэкономить 700 евро, а за 10 лет — 2045 евро. В случае улучшения диагностики СД 2-го типа, при условии своевременного выявления хотя бы 50% потенциально больных СД 2-го типа, за 5 лет может быть сэкономлено 101,1 млн евро, а за 10 лет — 34,2 млн евро. Жизнь 1 больного СД 2-го типа за 10 лет надлежащего наблюдения может быть продлена на 2,67 мес. Своевременная диагностика СД 2-го типа бережет затраты на лечение и наблюдение больных, а кроме того позволяет увеличить продолжительность жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, экономический прогноз.

Type 2 diabetes (T2D) is frequently detected too late just after development of complications requiring expensive treatment. The costs of drugs used for the treatment of diabetic complications are much greater than the funds allocated for diabetes management. The purpose of the study was to assess the impact of timely diagnosis and early initiated treatment of T2D on the total costs of the treatment. Direct and indirect costs of the treatment of the disease and its complications, using the Makarov model with 5% annual allowance, were estimated. It was determined that with well-timed diagnosis of T2D, the total costs per patient could be reduced by 1736 Litas or about 503 Euros (1 Euro = 3.4528 Litas) over 5 years and over 10 years it would be saved even 1712 Euros. Not only indirect costs would be reduced. A total of 700 Euros would be saved per patient over 5 years and 2045 Euros over years. With the improved diagnosis of T2D and the well-timed diagnosis in at least 50% of cases of diabetes mellitus could save 10.05 million Euros over 5 years and even 34.23 million Euros over 10 years. The timely diagnosis of the disease and its proper management would prolong the life of a patient with T2D by 2.67 months over 10 years. That of T2D saves the costs of its treatment and care and can prolong the patient's life.

Key words: type 2 diabetes mellitus, economic forecast.

Развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа способствуют стойкость к инсулину, дисфункция β-клеток поджелудочной железы и повышение продукции эндогенной глюкозы [20]. Это хроническое, прогрессирующее, пока неизлечимое, но

контролируемое заболевание, вызывающее осложнения, которые требуют дорогостоящего лечения. Такие осложнения СД, как потеря зрения, нарушение функции почек, диабетические невропатии и сердечно-сосудистые заболевания, являются слож-