

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТУРИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Одним из диагностических методов поражения почек в клинической нефрологии является исследование ферментурии, однако этот аспект мало изучен при диабетической нефропатии [1, 3].

Согласно современным представлениям, уровень ферментативной активности мочи, особенно органоспецифических ферментов, при заболеваниях почек может явиться довольно ранним диагностическим тестом для оценки степени повреждения почечной ткани, активности заболевания и его прогноза [6, 8].

Наиболее чувствительным методом диагностики канальцевых дисфункций является определение активности в моче канальцевых ферментов и экскреции с мочой низкомолекулярных белков (β_2 -микроглобулина, лизоцима, ретинолсвязывающего белка и др.) [1, 2, 9]. Большинство исследователей выявили высокую экскрецию с мочой лизосомального фермента проксимальных канальцев — N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ) — у больных сахарным диабетом I типа на доклинической стадии диабетической нефропатии и расценили этот фактор как предвестник последней [8, 10]. М. В. Шестакова [4] при обследовании больных сахарным диабетом I типа без протеинурии также выявила высокую активность в моче лизосомальных ферментов НАГ и β -глюкуронидазы при нормальной экскреции с мочой ферментов щеточной каемки — щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы, цитоплазмы нефроцитов проксимальных канальцев — лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В. Baggio и соавт. [5] с помощью определения активности уроферментов выявили обратимые канальцевые дисфункции на фоне декомпенсации сахарного диабета, даже без признаков диабетической нефропатии.

В. Г. Спесивцева, А. В. Базарова и соавт. [3] изучали у больных сахарным диабетом органоспецифический митохондриальный фермент трансамидиназу (L-аргинин-глицинамидинотрансфераза), активность которого в крови и моче, как показали авторы, указывает на деструктивные и дистрофические процессы в канальцевых клетках.

Исследования, касающиеся изучения ферментурии при диабетической нефропатии, проводились преимущественно у больных сахарным диабетом I типа, однако не меньший интерес представляют аналогичные исследования у больных

сахарным диабетом II типа в сочетании с нарушением обмена мочевой кислоты.

Мы изучили у больных сахарным диабетом II типа спектр ферментов мочи, который позволяет определить не только состояние гломерулярного фильтра, но и степень канальцевых нарушений (тяжесть клеточных повреждений канальцевого эпителия), что представляется особенно важным при сочетании сахарного диабета и нарушений пуринового обмена, учитывая роль почек в поддержании нормального уровня мочевой кислоты в организме.

Материалы и методы

Исследование ферментурии было проведено у 25 больных инсулиннезависимым диабетом (ИНСД), из них у 8 без нарушения, а у 17 с различными нарушениями пуринового обмена. Группы сравнения составили 20 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), из них 14 без нарушения и 6 с нарушением пуринового обмена и 27 практически здоровых лиц, у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертония, наследственная отягощенность по сахарному диабету, ожирение, нарушение пуринового обмена, мочекаменная болезнь. Все больные сахарным диабетом находились в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Исследование основных параметров пуринового обмена включало определение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови — урикемии, величина клиренса и суточной экскреции МК с мочой — урикозурии. Концентрацию МК определяли фотоколориметрическим методом с использованием фосфорно-вольфрамового реактива.

Изучение уроферментов (ЩФ, ЛДГ, НАГ, аланинаминопептидазы — ААПП, холинэстеразы — ХЭ, β -галактозидазы — β -ГАЛ) проводили у больных с лабораторно подтвержденным отсутствием инфекции мочевых путей. Активность НАГ определяли по М. Goven, использовали субстрат и буфер фирмы "Serva" (ФРГ). Активность ЩФ определяли по R. McComb и G. Bovers с использованием наборов реактивов фирмы "Lab-systems" (Финляндия), активность ЛДГ по оптическому тесту при 340 нм с использованием реактивов фирмы "Boehringer Mannheim" (ФРГ), активность ААПП — по методу, основанному на гидролизе синтетического субстрата L-аланина-пара-нитроанилида, активность β -ГАЛ — по методу основанному на гидролизе синтетического хромогенного субстрата — паранитрофенил- β -D-галактопиранозида.

В момент исследования показателей пуринового обмена и ферментурии все больные получали диету, соответствующую столу № 9. Прием алкоголя, медикаментов, прямо или косвенно влияющих на обмен МК (аллопуринола, урикозурических средств, диуретиков, салицилатов цитостатиков, антибиотиков, нитрофуранов и др.), был исключен.

Результаты и обсуждение

Средние показатели клубочковой фильтрации как при ИНСД, так и при ИЗСД были в пределах нормы и составили соответственно 81,9 и 89,5 мл/мин. Протеинурия отмечалась в обеих группах больных, но была более выражена у больных с ИНСД, составив 1,3 г/л. Клиренс МК у больных ИНСД был снижен и составил 6,6 мл/мин, а у больных ИЗСД находился в пределах нормы — 9,1 мл/мин.

При ИНСД отмечалось повышение уровня МК в крови (гиперурикемия у 28% больных и повы-

Таблица 1

Нарушение пуринового обмена (в %) у больных ИНСД и ИЗСД

Нарушение пуринового обмена	Больные ИНСД (n = 25)	Больные ИЗСД (n = 20)
Гиперурикемия	28	—
Гиперурикозурия	32	30

Таблица 2

Показатели ферментурии у больных ИНСД и ИЗСД ($M \pm m$)

Фермент, нкат/ммоль	Больные ИНСД (n = 25)	Больные ИЗСД (n = 20)	Здоровые лица (n = 27)
ЩФ	6,73 $\pm$ 2,06*	9,16 $\pm$ 1,9	17,1 $\pm$ 0,3
ЛДГ	7,41 $\pm$ 1,32	9,38 $\pm$ 1,8	9,0 $\pm$ 1,7
НАГ	8,85 $\pm$ 2,53*	11,18 $\pm$ 2,74	1,8 $\pm$ 0,43
ААПП	7,42 $\pm$ 1,54	10,04 $\pm$ 1,84	10 $\pm$ 2,8
ХЭ	28,09 $\pm$ 6,7*	22,7 $\pm$ 1,9	10,7 $\pm$ 3,3
β -ГАЛ	5,4 $\pm$ 1,59	6,15 $\pm$ 1,6	4,21 $\pm$ 0,8

Примечание. Звездочка — различия с группой здоровых лиц достоверны ($p < 0,001$).

шение выделения МК с мочой (гиперурикозурия у 32% больных), при ИЗСД в большинстве случаев отмечались нормоурикемия и повышение выделения МК с мочой (гиперурикозурия у 30% больных) (табл. 1).

Из представленных в табл. 2 данных следует, что у больных как ИНСД, так и ИЗСД имеются однонаправленные изменения ферментурии, отмечены различия только в степени выраженности изменений. Так, у больных ИНСД менее выражен уровень повышения лизосомального фермента НАГ ($8,85 \pm 2,53$ нкат/ммоль) по сравнению с ИЗСД ($11,18 \pm 2,74$ нкат/ммоль), у больных ИЗСД по сравнению со здоровыми лицами значительно повышено содержание НАГ ($1,8 \pm 0,43$ нкат/ммоль; $p < 0,01$). Наибольшее различие выявляется по уровню холинэстеразы в моче — $28,09 \pm 6,7$ и $22,7 \pm 1,9$ нкат/ммоль соответственно у больных ИНСД и ИЗСД (в группе здоровых $10,7 \pm 3,3$ нкат/ммоль; $p < 0,001$).

Полученные данные можно объяснить тем, что повышение уровня НАГ и ХЭ может служить важным патогенетическим звеном, ведущим к деградации гломерулярного фильтра. Известно, что лизосомальные гидролазы, представителем которых НАГ, принимают участие в катаболизме гликопротеинов и гликозаминогликанов, которые составляют структуру базальной мембраны клубочков [7]. Следовательно, повышенная активность лизосомальных ферментов мочи может привести к структурным изменениям базальной мембраны клубочков (БМК), нарушению ее прони-

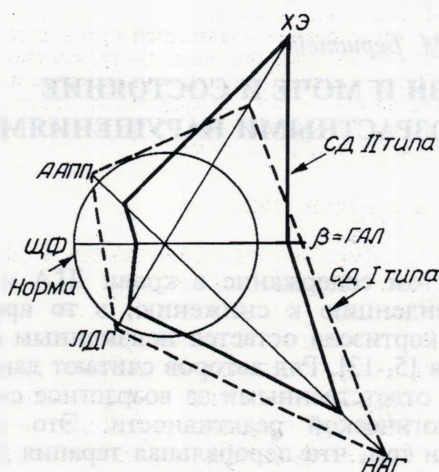


Рис. 1. Сравнение уровня экскреции ферментов в моче у больных ИНСД и ИЗСД.

Таблица 3

Показатели ферментурии у больных ИНСД и ИЗСД с нарушением пуринового обмена ($M \pm m$)

Фермент, нкат/ммоль	Больные ИНСД		Больные ИЗСД с гиперурикозурией (n = 6)
	с гиперурикемией (n = 7)	с гиперурикозурией (n = 8)	
ААПП	10,2 $\pm$ 3,1	5,5 $\pm$ 1,4*	6,9 $\pm$ 2,2
ЩФ	6,8 $\pm$ 2,3*	4,3 $\pm$ 1,4**	9,4 $\pm$ 2,8
ХЭ	35,9 $\pm$ 10,2*	17,9 $\pm$ 1,2*	21,9 $\pm$ 1,6*
ЛДГ	5,9 $\pm$ 2,1	2,4 $\pm$ 0,5*	5,9 $\pm$ 2,1
НАГ	12,8 $\pm$ 6,3*	15,2 $\pm$ 0,8*	3,5 $\pm$ 0,8*
β -ГАЛ	7,1 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 2,2	1,5 $\pm$ 0,04

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна с группой здоровых лиц ($p < 0,001$), две — с группой больных ИЗСД ($p < 0,05$).

цаемости и появлению протеинурии, что ведет к дальнейшему развитию и прогрессированию диабетической нефропатии. На рис. 1 показаны почти однотипные изменения уровня ферментурии у больных как ИНСД, так и ИЗСД — повышение уровня НАГ и ХЭ, характеризующих состояние гломерулярного фильтра.

Из представленных в табл. 3 данных видно повышение уровня НАГ у больных групп: при гиперурикемии $12,8 \pm 6,3$ нкат/ммоль, при гиперурикозурии $15,2 \pm 0,8$ нкат/ммоль у больных ИНСД и при гиперурикозурии $3,5 \pm 0,8$ нкат/ммоль у больных ИЗСД (различия с группой здоровых лиц статистически достоверны; $p < 0,001$) и повышение уровня ХЭ, причем более выраженное в группе больных ИНСД с повышенным уровнем МК ($35,9 \pm 10,2$ нкат/ммоль; $p < 0,001$). Представляет интерес достоверное снижение уровня ЩФ в группе больных ИНСД с нарушением пуринового обмена, более выраженное при гиперурикозурии ($4,3 \pm 1,4$ нкат/ммоль), что свидетельствует, по-видимому, об истощении функциональных возможностей тубулярного эпителия (рис. 2, 3).

Активность остальных ферментов (ЛДГ, ААПП, β -ГАЛ) практически не отличалась от контрольного уровня независимо от типа диабета.

При изучении содержания уроферментов и показателей пуринового обмена в разных группах больных ИНСД и ИЗСД отмечены однотипные изменения ферментурии, а различия выявлены только по степени выраженности этих изменений.

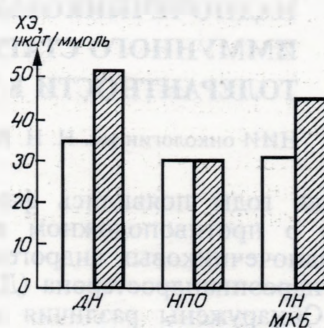


Рис. 2. Уровень ХЭ в моче при различных поражениях почек у больных ИНСД и ИЗСД.

ДН — диабетическая нефропатия; НПО — нарушение пуринового обмена; ПН — пиелонефрит; МКБ — мочекаменная болезнь; ХЭ — холинэстераза; светлые столбики ИНСД (n = 25), заштрихованные столбики ИЗСД (n = 20)

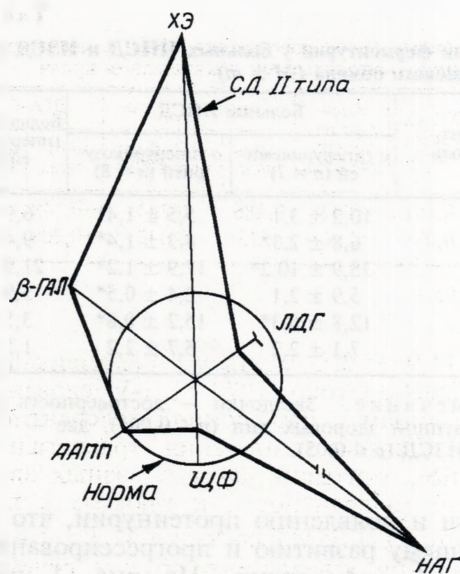


Рис. 3. Показатели уровня экскреции ферментов в моче у больных ИНСД с гиперурикемией.

Отмечено повышение уровня НАГ и ХЭ, характеризующих состояние гломерулярного фильтра.

При сравнении показателей ферментурии в указанных группах в зависимости от нарушения пуринового обмена отмечено более выраженное повышение уровня ХЭ у больных ИНСД, но вместе с тем отмечено снижение содержания ЩФ, что, по-видимому, свидетельствует об истощении функциональных возможностей тубулярного аппарата.

Выводы

1. У больных ИНСД при нарушении пуринового обмена отмечается синдром ферментативной недостаточности — выраженное снижение активности ЩФ. Уровни ААПП и ЛДГ были снижены в меньшей степени.

2. У больных ИНСД выявлен синдром повышенной гломерулярной проницаемости — выра-

женное повышение уровня ХЭ и НАГ в моче. У больных ИЗСД также отмечается повышение указанных показателей, особенно у лиц с нарушением пуринового обмена и нефропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарова А. В. Характеристика функции канальцев почек у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
2. Пушкарев И. А. Лабораторная диагностика протеинурий. — Рига, 1985.
3. Спесивцева В. Г., Мамаева Г. Г., Базарова А. В. // Клин. мед. — 1990. — № 6. — С. 19—24.
4. Шестакова М. В. Диагностика доклинической стадии диабетической нефропатии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
5. Baggio B., Briani G., Cicerello E. et al. // Nephron. — 1986. — Vol. 43. — P. 187—190.
6. Chouinard S., Viau C., Greselin E. // Ren. Fail. — 1992. — Vol. 14, № 1. — P. 41—47.
7. Cortes P., Dumler F., Venkatachalam K. K., Levin N. W. // Mineral Electrolyte Metabol. — 1983. — Vol. 9. — P. 306—316.
8. Jung K., Pergande M., Schimke E. et al. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. 544—547.
9. Ngwen S. H., Vincent C., Revillorol P. // Nephron. — 1988. — Vol. 48. — P. 159—160.
10. Skrha J., Perusicova J., Stolba P. et al. // Clin. chim. Acta. — 1987. — Vol. 166, № 2—3. P. 135—141.

Поступила 19.05.95

Z.O. Gheorgadze, M.I. Balabolkin, G.G. Mamayeva, L.I. Lyudina, B.P. Mischenko — ENZYMURIA IN DIABETICS WITH TYPE II CONDITION AND DISORDERED PURINE METABOLISM

Summary. The authors compare enzymuria occurring in disorders of purine metabolism in patients with types I and II diabetes. Urinary enzymes (alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase, cholinesterase, and β-galactosidase) were measured in 25 patients with noninsulin-dependent (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) with different disorders of purine metabolism (hyperuricemia and hyperuricosuria) and in 27 normal controls. The study revealed the syndrome of enzymatic insufficiency and syndrome of increased glomerular permeability (expressed increase of cholinesterase level in the urine) in patients with NIDDM; the latter syndrome was expressed similarly in patients with both NIDDM and IDDM. This syndrome was particularly severe in patients with IDDM complicated by diabetic nephropathy and disordered purine metabolism.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.45-008.6:577.175.6]-092:612.017.1]-053.88]-07:616.154:577.175.722

В. И. Один, Т. Е. Порошина, Е. В. Цырлина, Л. М. Берштейн

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ СТЕРОИДЫ В КРОВИ И МОЧЕ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ВОЗРАСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

В последние годы появились факты, свидетельствующие о противоположном влиянии на иммунитет надпочечниковых андрогенов (НА), в частности дегидроэпиандростерона (ДГА), и кортизола [11]. Обнаружены различия во влиянии глюкокортикоидов и НА на продукцию лимфокинов лимфоцитами. Так, в эксперименте показано, что ДГА и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГА-С) активируют секрецию лимфоцитами интерлейкина-2, а кортизол — интерлейкина-4 [7].

С возрастом содержание в крови ДГА и ДГА-С имеет тенденцию к снижению, в то время как уровень кортизола остается неизменным или повышается [5, 13]. Ряд авторов считают данные изменения ответственными за возрастное снижение иммунологической реактивности. Это подтверждается и тем, что пероральная терапия ДГА вызывала реверсию связанных с возрастом иммунных нарушений, в частности у женщин в менопаузе резко увеличивалась активность натураль-