

АНОТАЦІЯ

Кривов'яз Ю. О. Роль цистатину С у ранній діагностиці нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної діабетології – удосконаленню ранньої діагностики та прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих з цукровим діабетом 1 типу на основі верифікованих даних щодо їх клінічних, біохімічних і антропометричних характеристик.

Шляхом комплексного клінічного обстеження встановлено статеві і вікові особливості дебюту, стажу, прояву і перебігу мікро- і макросудинних ускладнень цукрового діабету 1 типу: нефропатії, ангіопатії, ретинопатії та нейропатії. У дослідження увійшло 140 хворих віку на цукровий діабет 1 типу, які проходили стаціонарне лікування у Вінницькому обласному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі, середній вік $29,15 \pm 8,69$ років, тривалість захворювання $12,62 \pm 7,47$ років, та 21 особа практично здорових чоловіків і жінок (контрольна група), середній вік яких дорівнював $22,85 \pm 1,06$ років. Хворих на цукровий діабет 1 типу розподілили в залежності від рівня альбуміну в сечі (група пацієнтів з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією та протеїнурією) та з додатковим поділом кожної групи за рівнем цистатину С крові $< 0,9$ мг/л та $> 0,9$ мг/л. У всіх досліджуваних збирався анамнез захворювання, застосовано критерії включення в дослідження. Всі обстежені особи пройшли клінічні, лабораторні та антропометричні дослідження. Статистична обробка отриманих результатів

проведена за допомогою ліцензійного статистичного пакету “Statistica” з використанням непараметричних методів оцінки.

Ускладнення цукрового діабету 1 типу - ангіопатії, ретинопатії і нейропатії початкових ступенів зустрічались у чоловіків і жінок в однаковому відсотку, а виражені ускладнення встановлені більше у хворих чоловічої статі (10,6 % проти 5,7 %). У чоловіків клінічно маніфестуюча ретинопатія і нейропатія нижніх кінцівок розвивалась в середньому на 1,42 і 2,33 роки пізніше від моменту верифікації діагнозу цукровий діабет 1 типу, ніж у жінок. Стаж хвороби у вибірці та вік прояву захворювання були майже однаковими при початкових проявах мікро- і макросудинних ускладнень, проте у жінок більш важкі стадії проявлялись у більш молодому віці (ретинопатія і нейропатія нижніх кінцівок досягла середньо-важких проявів в середньому на 1,6 і 2,7 роки раніше, ніж у чоловіків).

Вперше виявлено більшу відсоткову частку важких ступенів ускладнень у вигляді ангіопатій у пацієнтів з ЦД 1 типу з протеїнурією в групах за рівнем цистатину С $<$ та $>$ 0,9 мг/л (50,0 % проти 71,4 %, відповідно). Визначення рівня цистатину С крові та його інтерпретація може бути використано для своєчасного виявлення та прогнозу розвитку ускладнень цукрового діабету.

Вперше встановлено, що рівень цистатину С в крові хворих на цукровий діабет 1 типу в 1,6 рази вищий, ніж в осіб контрольної групи. Концентрація у крові цистатину С не має зв'язку зі статтю, віком та тривалістю захворювання. Так, для осіб контрольної групи рівень у крові цистатину С склав $0,62 \pm 0,02$ мг/л, а у хворих на цукровий діабет 1 типу $1,02 \pm 0,04$ мг/л ($p < 0,05$). Встановлено достовірні відмінності між рівнем цистатину С крові у здорових і хворих на цукровий діабет 1 типу з нормо- і альбумінурією. В групі хворих з рівнем цистатину С крові вище 0,9 мг/л, у порівнянні з пацієнтами з рівнем цистатину С крові нижче 0,9 мг/л відмічалась тенденція до зростання рівнів альбуміну в сечі та вірогідно знижувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначена за

цистатином С. Рівень у крові цистатину С більше 0,9 мг/л вважали межовим для виявлення порушення функції нирок у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Вперше встановлено діагностичне значення цистатину С крові як раннього предиктора порушення ренальної функції у хворих з нормоальбумінурією, які не потрапляють в рамки загальноприйнятих критеріїв діабетичної нефропатії. Виявлено, що визначення ШКФ за цистатином С крові дає більш точні результати стану функції нирок, ніж показники ШКФ за креатиніном. Так, для здорових чоловіків ШКФ за цистатином С складає $137,07 \pm 27,9$ мл/хв/1,73 м², у хворих з нормоальбумінурією - $66,85 \pm 15,37$ мл/хв/1,73 м² при рівні цистатину С > 0,9 мг/л ($p < 0,001$). Аналогічні закономірності встановлені у жінок. При цьому ШКФ за креатиніном з використанням формул Кокрофта-Голта та СКД-ЕРІ у відповідній групі складала $121,6 \pm 27,1$ мл/хв/1,73 м² та $118,8 \pm 12,8$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$). Таким чином, визначення ШКФ за цистатином С є більш раннім маркером ниркового ушкодження на етапі відсутності альбумінурії.

Вперше між групами досліджуваних з рівнем цистатину С крові < та > 0,9 мг/л встановлені відмінності показників ліпідного, вуглеводного обміну, маркерів ниркового ураження, ШКФ, клінічних і антропометричних параметрів. Так, у пацієнтів з рівнем цистатину С < 0,9 мг/л порівняно з хворими, у яких рівень цистатину С крові > 0,9 мг/л встановлено: більші значення креатиніну на 11,4 % і альбуміно-креатинінового співвідношення на 91,0 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); ШКФ за цистатином С на 109-116 % і 109-126 % (група чоловіків і жінок з нормо- і мікроальбумінурією); систолічного артеріального тиску на 12,0 %, діастолічного тиску на 11,8 % (група жінок з мікроальбумінурією), частоти пульсу на 7,9 % (група чоловіків з мікроальбумінурією); маси тіла на 23,3 %, індексу маси тіла на 19,4 % (група жінок з мікроальбумінурією) та менші значення глікованого гемоглобіну на 14,7 % і 13,8 % (група чоловіків і жінок

з мікроальбумінурією); тригліцеридів на 33,3 % (група жінок з мікроальбумінурією).

Проведений кореляційний аналіз виявив, що у хворих на цукровий діабет 1 типу в групі мікроальбумінурії встановлено зниження ШКФ, як за креатиніном, так і за цистатином С крові. Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем альбуміну в сечі в групі нормоальбумінурії з ШКФ за Кокрофтом-Голтом ($r = 0,23$, $p < 0,05$) та негативні кореляційні зв'язки в групі мікроальбумінурії з ШКФ за Кокрофтом-Голтом і СКД-ЕРІ ($r = -0,31$ і $-0,33$, $p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив у хворих з протеїнурією асоціацію між середнім значенням глюкози крові та зниженим рівнем ШКФ за креатиніном по формулі Кокрофта-Голта, ШКФ за креатиніном по СКД ЕРІ (негативний середньої сили зв'язок $r = -0,54$ і $-0,52$, $p < 0,05$) та підвищеним вмістом креатиніну (позитивний середньої сили зв'язок $r = 0,62$, $p < 0,05$), що свідчить про суттєву роль гіперглікемії в розвитку нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

Кореляціям рівня креатиніну з ШКФ за Кокрофтом-Голтом та ШКФ за СКД ЕРІ були притаманні гендерні відмінності (більші значення у жінок) та зростання їх сили синхронно зі зростанням рівня альбуміну в сечі. У тих же хворих кореляція рівня цистатину С крові з ШКФ за цистатином С ні фактор статі, ні ступінь альбумінурії не вплинули на зміну їх сили. Це свідчить, що формула визначення ШКФ за цистатином С крові дає більш надійні результати, ніж ШКФ, розраховані за креатиніном і працює в так званій «сліпій зоні» креатиніну незалежно від чинника статі.

Таким чином, проведені комплексний аналіз медичних даних і кореляційний аналіз підтвердили діагностичну цінність цистатину С крові як маркера ренального ураження, за яким більш коректно розраховується ШКФ та проводити оцінку впливу метаболічних чинників на ступінь діабетичної нефропатії. Отримані результати свідчать про доцільність використання цистатину С крові при формуванні груп підвищеного ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогнозування фенотипу діабетичної нефропатії для

своєчасної медикаментозної корекції і профілактики даного порушення, зниження інвалідизації та смертності серед хворих на цукровий діабет 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія, цистатин С, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, антропометричні параметри, фактори ризику.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в який опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1. Кривов'яз Ю. О. Нові підходи щодо ранньої діагностики діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет у 1 типу / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Гуріна, С. В. Літвінова, Н. І. Кравчук, Н. А. Кравчук, М. В. Власенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 1, Т. 17. – 146–150. *(Здобувачкою проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, підготовлено статтю до друку).*
- 2. Kryvoviaz Yu. O. General clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes mellitus depending on the level of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 38. – С. 61–68.
- 3. Kryvoviaz Yu. O. Features of the frequency of angio-, retino- and neuropathy, general clinical and anthropometric parameters in patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, I. V. Dzevulska, Yu. G. Shevchuk, P. S. Zhuchenko // Reports of Morphology. – 2020. – № 3, Т. 26. – С. 14–23. *(Здобувачкою проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів).*
- 4. Kryvoviaz Yu. O. Features of biochemical parameters in healthy and patients with type 1 diabetes mellitus with different levels of albumin in the

urine / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, Kumar Adarsh, I. V. Dzevulska, V. I. Kyrychenko // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 39. – С. 23–28. *(Здобувачкою проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

- 5. Kryvoviaz Yu. O. Features of lipid, carbohydrate metabolism and renal function in patients with type 1 diabetes and different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C / Yu. O. Kryvoviaz, N. A. Shevchuk, I. V. Dzevulska, N. M. Bandurka, Yu. G. Shevchuk // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 1, Т. 25. – С. 50–56. *(Здобувачкою проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

- 6. Kryvoviaz Yu. O. Evaluation of the functional state of the kidneys in healthy and patients with type 1 diabetes with different levels of albumin in the urine / Yu. O. Kryvoviaz, V. S. Vernigorodskiy, L. A. Cherkasova, O. P. Drachuk, Yu. V. Kordon // World of Medicine and Biology. – 2021. – № 2, Vol. 76. – P. 64–68. *(Здобувачкою проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

- 7. Kryvoviaz Yu. O. (2021). Relationship between biochemical parameters and glomerular filtration rate by Cockcroft-Gault, CKD EPI and cystatin C in patients with type 1 diabetes / Yu. O. Kryvoviaz // Вісник Вінницького національного медичного університету. – № 2, Т. 25. – С. 261–265.

- 8. Кравчун, Н. О. Сучасні діагностичні маркери діабетичної нефропатії / Н. О. Кравчун, Ю. О. Кривов'яз // Проблеми ендокринологічної патології. – 2012. – № 3. – С. 104–112. *(Здобувачкою проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, підготовлено статтю до друку).*

- 9. Власенко М. В. Діабетична хвороба нирок / М. В. Власенко, Ю. О. Кривов'яз // Здоров'я України. – 2017. – № 1. – С. 48–51. *(Здобувачкою проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 10. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ранньої діагностики діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : III міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених, 17-18 квіт. 2012 р. : тези доп. – Вінниця, 2012. – С. 56–57.

- 11. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика діабетичної нефропатії / Ю. О. Кривов'яз, Н. І. Кравчук // Актуальні проблеми сучасної медицини : IV (66) міжнар. наук.-практ. конгрес студентів та молодих вчених, 17-19 жовт. 2012 р. : тези доп. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – С. 116–117. *(Здобувачем проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми).*

- 12. Кривов'яз Ю. О. Цистатин С як маркер ризику серцево-судинних захворювань / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 11-12 квіт. 2012 р. : тези доп. – Вінниця, 2012. – С. 51.

- 13. Кривов'яз Ю. О. Оцінка швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном і цистатином С у хворих на цукровий діабет 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання) : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14-15 берез. 2013 р. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 77.

- 14. Кривов'яз Ю. О. Розрахунок ШКФ по цистатину С у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2017 р. : тези доп. – Вінниця, 2017. – С. 36.

- 15. Кривов'яз Ю. О. Рання діагностика порушень функції нирок при цукровому діабеті 1 типу / Ю. О. Кривов'яз // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології, Двадцяті Данилевські читання

: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 берез. 2021 р. : тези доп. – Харків, 2021. – С. 104-105.