на правах рукописи

Петрова Мария Алексеевна

РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Казань – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Макарова Тамара Петровна

Официальные оппоненты:
Настаушева Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Вялкова Альбина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ г. в_____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (https://kazangmu.ru) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б).

Автореферат разослан «___» _____2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является социально значимым заболеванием с ежегодно возрастающими темпами роста. В России на 2023 год распространенность СД1 составила 193/100 тыс. населения, среди которых около 16% составили дети (Duncan B. B. et al., 2025; Дедов И.И. и соавт., 2025). Тяжесть СД1 определяется развитием инвалидизирующих и снижающих качество жизни осложнений, наиболее значимым из которых является диабетическая нефропатия, которая встречается примерно в 25,9 % случаев, в том числе у детей (Дедов И.И. и соавт., 2021).

В настоящее время для диагностики ДН исследуют уровень микроальбуминурии (МАУ), белка в моче и показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Однако, выявление ДН у пациентов с СД1 свидетельствует уже о формировании узелкового гломерулосклероза. На сегодняшний день установлена важная роль тубулоинтерстициального повреждения в прогрессировании диабетической нефропатии, которая нередко предшествует развитию гломерулярной патологии и может протекать при отсутствии альбуминурии, что существенно ограничивает диагностические возможности скрининга (Вялкова А.А. и соавт., 2021; Gonzales P. et al., 2023; Настаушева Е.Н. и соавт., 2024).

Диабетическая нефропатия у детей с СД1 способна прогрессировать вплоть до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), что делает актуальным поиск ранних маркеров повреждения почек, обладающих прогностической значимостью для развития ДН, что особенно важно в детском возрасте для оптимизации тактики ведения пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Согласно литературным данным ведущую роль в развитии ДН занимает эндотелиальная дисфункция. Эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота (NO) участвуют в фиброзно-воспалительных процессах, затрагивающих как сосудистую стенку, так и тубулоинтерстициальную ткань почек (Комарова О.В., 2007; Fogo A. B.,

2014). В тоже время согласно современным представлениям, при сахарном диабете 1 типа поражение канальцев и интерстиция не носит вторичного характера по отношению к гломерулярному, как считалось ранее, а является самостоятельным и нередко доминирующим звеном патогенеза диабетической нефропатии (Lian H. et al., 2021). Однако, данных о ранних маркерах повреждения почек у детей с СД1 и их взаимосвязи с другими сосудистыми осложнениями сахарного диабета недостаточно.

В связи с этим определение эндотелиальной дисфункции (ЭД), маркеров повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек и изменений состояния сердечно-сосудистой системы у детей с СД1 представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику диабетической нефропатии и замедлить ее прогрессирование.

Цель

Определение клинико-диагностического значения маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа для ранней диагностики диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых изменений.

Задачи:

1. Изучить показатели эндотелиальной дисфункции (оксид азота и эндотелин-1) у детей при сахарном диабете 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.
2. Определить клинико-диагностическое значение показателей тубулоинтерстициального повреждения почек (белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL)) в моче у детей при сахарном диабете 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.
3. Изучить состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.

4. Установить связь между маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями тубулоинтерстициального повреждения почек и изменениями сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек. Установлено, что ЭД определяется при СД1 и проявляется повышением как ЭТ-1, так и NO в плазме крови. Развитие ДН сопровождается разнонаправленным характером изменением данных показателей: на фоне прогрессирующего повышения ЭТ-1 происходит значимое снижение NO в плазме крови ($p<0,05$), степень выраженности данных изменений зависит от стадии ХБП.

Показано, что повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек при СД1 характеризуется повышением мочевой экскреции L-FABP ($p<0,001$). Присоединение ДН сопровождается нарастанием экскреции данного показателя и зависит от стадии ХБП ($p<0,05$). Высокий уровень L-FABP в моче являются важным индикатором тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа уже на доклинической стадии ДН.

Установлено, что диабетическая нефропатия сопровождается повышенной мочевой экскрецией NGAL более чем в 3 раза по сравнению с детьми с сахарным диабетом 1 типа без поражения почек и из контрольной группы ($p=0,029$). Степень мочевой экскреции NGAL нарастает в зависимости от стадии ХБП с максимальной концентрацией при ХБП 2 стадии ($p=0,018$).

Определены структурно-функциональные изменения сосудов и сердца у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек. У детей с СД1 без поражения почек выявлены признаки сосудистого ремоделирования в виде утолщения комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой и левой общих сонных артерий (ОСА). Развитие диабетической нефропатии сопровождается

утолщением ТКИМ ОСА справа по сравнению с детьми с СД1 без поражения почек (p=0,047). Повышенные значения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (p=0,017) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (p=0,006), характеризующие гипертрофические процессы миокарда левого желудочка, выявлены только в группе детей с СД1 с поражением почек. Выделена группа высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка с индексом массы миокарда левого желудочка, соответствующим 95-му перцентилю.

Получены новые данные о связи маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с СД1 и диабетической нефропатией с длительностью СД1, уровнем контроля гликемии, скоростью клубочковой фильтрации, микроальбуминурией, протеинурией, показателями липидного обмена.

Доказано как изолированное влияние эндотелиальной дисфункции и тубулоинтерстициального повреждения на прогрессирование ХБП у детей с СД1, так и в сочетании с другими показателями, такими как недостаточный гликемический контроль, дислипидемия, длительность СД1. Разработаны математические модели, позволяющие выявить и прогнозировать развитие диабетической нефропатии и других диабет-индуцированных осложнений у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана целесообразность изучения эндотелиальной дисфункции и маркеров повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей с сахарным диабетом 1 типа, как факторов риска развития диабетической нефропатии и прогрессирования хронической болезни почек.

Установлена связь маркеров эндотелиальной дисфункции, длительности заболевания СД1, уровня контроля гликемии и толщины комплекса интима-медиа у детей с диабетической нефропатией при СД1.

Выявлены структурно-функциональные изменения сердца у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек. Показана необходимость расчета индекса массы миокарда левого

желудочка с целью выявления группы риска по формированию гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с диабетической нефропатией.

Определена прогностическая значимость гиперфильтрации в формировании диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Разработаны прогностические модели для определения риска развития диабетической нефропатии и ремоделирования сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и включает комплексные клинические, инструментально-лабораторные и статистические методы исследования. Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Диабетическая нефропатия у детей с сахарным диабетом 1 типа сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Степень выраженности данных изменений зависит от уровня контроля гликемии, дислипидемии и стадии хронической болезни почек.

2. Доклиническая стадия диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа сопровождается повышением мочевой экскреции L-FABP, отражающей повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек. Присоединение диабетической нефропатии сопровождается статистически значимым нарастанием мочевой экскреции как L-FABP, так и NGAL и зависит от стадии ХБП.

3. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у детей с диабетической нефропатией проявляются сосудистым ремоделированием и формированием гипертрофии миокарда левого желудочка. Диабетическая нефропатия выступает независимым предиктором в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей.

4. Эндотелиальная и тубулоинтерстициальная дисфункции у детей с сахарным диабетом 1 типа являются кофакторами, влияющими на формирование диабетической нефропатии и прогрессирование хронической болезни почек.

Степень достоверности и апробация результатов

Объективность, достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Основные положения диссертации докладывались на: Российских научно-практических конференциях «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения», Казань (2022, 2022, 2024, 2025); IX, XI и XIII Международных молодежных научных медицинских форумах «Белые цветы», Казань (2022, 2024, 2026); XV-XVII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни», Казань (2023 – 2025); XXI-XXII Российских конгрессах с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжсом федеральном округе», Казань (2024-2025); 19-м общественном семинаре «Репродуктивный потенциал России. Версии и контраверсии», Сочи (2025). XII Евразийском конгрессе детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», Бухара (2025); IX национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», Санкт-Петербург (2026).

Победитель конкурса 50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан (2022), программы «Умник» Фонда содействия инновациям (2022-2023).

Публикации по теме диссертации: опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в журналах из перечня рецензируемых научных изданий по научной специальности 3.1.21 – Педиатрия, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, в том числе 2 статьи – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу эндокринологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» и учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы: выкопировка данных из медицинской документации, сбор катамнестических сведений, полное клиническое обследование детей с СД1, их проспективное наблюдение, взятие материала для лабораторной диагностики, статистическая обработка и анализ результатов исследования, оформление диссертации и публикаций по теме работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 144 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 206 источников литературы, в том числе 89 работы отечественных и 117 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками, содержит 30 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе эндокринологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». Проведено проспективное когортное исследование, в которое было включено 120 детей. До начала исследования у детей и их законных представителей было получено информированное добровольное согласие. Основную группу составили 87 пациентов с СД1. Критерии включения: возраст от 5 до 17 лет, наличие подтвержденного диагноза «Сахарный диабет 1 типа».

Контрольную группу составили 33 условно здоровых ребенка. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05).

В зависимости от наличия или отсутствия признаков поражения почек все дети с СД1 были разделены на две группы: 40 пациентов с СД1 с признаками поражения почек (снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73м², МАУ >20 мг/л, протеинурия, структурные изменения почек по УЗИ (повышение эхогенности паренхимы, увеличение размеров почек, обеднение периферического кровотока при цветовой доплерографии), измененная рСКФ по типу гиперфильтрации (>140 мл/мин/1,73м²)) и 47 пациентов с СД1 без признаков поражения почек. Катамнестическое наблюдение в течение 2 лет проведено 59 детям с СД1 без признаков поражения почек и с измененной рСКФ по типу гиперфильтрации.

В рамках общеклинического обследования проводилось: сбор анамнестических данных, объективный осмотр, лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи, исследование гликемического профиля, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля и подсчетом рСКФ по прикроватной формуле Шварца-Леона, кислотно-основное состояние крови, анализ разовой порции мочи на микроальбуминурию), инструментальное обследование (УЗИ почек, офтальмоскопия, электрокардиография).

Специальные методы исследования

Содержание ЭТ-1 в плазме крови определяли методом ИФА ELISA, наборы фирмы ELISA Kit Cloud-Clone (КНР). О содержании NO в плазме крови определяли методом микропланшетного ридера с использованием набора Assay Kit Cloud-Clone (КНР).

Исследование L-FABP и NGAL в разовой порции утренней мочи методом ИФА ELISA, наборы фирмы ELISA Kit Cloud-Clone (КНР).

Исследование ТКИМ ОСА проводилось с использованием ультразвукового сканера HD11XE (Philips, США) и линейного датчика (3–12 МГц). Оценку ТКИМ ОСА проводили с обеих сторон в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения QApps, используя референсные значения Doyon A. с соавт.

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике. ММЛЖ рассчитывали по формуле (Devereuh R.,1986). ИММЛЖ определяли, как отношение ММЛЖ к длине тела, возведенной в степень 2,7. За критерий гипертрофии миокарда левого желудочка принимали значения ИММЛЖ, превышающие 47,58 г/м^{2,7} для мальчиков и 44,38 г/м^{2,7} для девочек, что соответствует 99-му перцентилю распределения этого показателя (Леонтьева И.В., 2010).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (разработчик - IBM, США). Результаты описательной статистики представлены в виде числа наблюдений (%). Количественные параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения (M ± SD). Количественные параметры, имеющие отличное от нормального распределение, представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [IQR]). Применялись t-критерия Стьюдента, коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена, R^2 Найджелкерка. Проведены: методы анализа ROC-кривых, логистической и линейной регрессии, дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика обследуемых групп

Все дети с СД1 были распределены на 2 группы в зависимости от наличия (Группа 1) или отсутствия поражения почек (Группа 2). При анализе Группы 1 у 18 (45 %) детей было установлено ХБП 1 стадии с уровнем рСКФ ≥90 мл/мин/1,73м^2 и наличием таких признаков поражения почек как: МАУ, протеинурия, изменения по данным УЗИ почек. У 13 (32,5 %) детей выявлено снижение рСКФ соответствующее 2 стадии ХБП. У 9 детей (22,5 %) отмечалась измененная рСКФ по типу гиперфильтрации. Группу 2 составили 47 детей с СД1 без признаков поражения почек (54 %). Клиническая характеристика групп в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика групп в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек

Показатели	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=47)	p
Возраст (лет) Me [IQR]	14 [11-16,5]	12 [8,5-15]	0,141
Пол м/ж, n (%)	20 (50 %)/20 (50 %)	24 (51,1 %)/23 (48,9 %)	0,81
Длительность СД1 (лет) Me [IQR]	4 [1-7]	2 [0,165-5]	0,53
HbA1c (%) Me [IQR]	9,5 [7,15-11,95]	8,7 [7,3-11,7]	0,12
HbA1c >8,5 (%)	65	51,1	**0,047**
Длительность СД1 более 5 лет, Me [IQR]	8 [7-11]	6,5 [6-8]	**0,04**

Медиана возраста детей с СД1 с ДН составила 14 [11-16,5] лет и 12 [8,5-15] лет в Группе 2 (p=0,141). В обеих группах распределение по полу было равным (p=0,81). Длительность СД1 у детей из Группы 1 составила 4 [1-7] года, а у детей без поражения почек 2 года [0,165-5] (p=0,53). Медиана уровня HbA1c составила 9,5 [7,15-11,95] % и 8,7 [7,3-11,7] % в Группах 1 и 2 соответственно (p=0,12). При проведении сравнительного анализа групп в зависимости от клинико-лабораторных показателей выявлено, что поражение почек у детей с СД1 ассоциировано с длительностью заболевания >5 лет и неудовлетворительным контролем гликемии (p<0,05).

При проведении динамического наблюдения за детьми с СД1 без поражения почек и с измененной рСКФ (> 140 мл/мин/1,73м^2) в течение 2 лет выявлено присоединение микроальбуминурии, протеинурии и/или снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² у 12 детей без исходного поражения почек (25,5 %) и у 58,3 % (n=7) детей с гиперфильтрацией. Шансы развития поражения почек у пациентов с измененной рСКФ увеличивались в 3,8 раза (95 % ДИ: 1,02-15,72) по сравнению с группой детей с СД1 без поражения почек. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь (V = 0,257).

Таким образом, проведённый анализ позволил дать подробную клиническую характеристику детей с СД1, включённых в исследование.

Показатели эндотелиальной дисфункции у детей с сахарным диабетом 1 типа

В соответствии с поставленными задачами, нами было проведено изучение маркеров ЭД эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови.

У детей с СД1 выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся повышением ЭТ-1 (9,75 [7,05–15,6] пг/мл) и NO (22,5 [16,8–40,05] мкмоль/л) в плазме крови по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Развитие ДН сопровождается разнонаправленным характером изменений: на фоне прогрессирующего повышения ЭТ-1 (p<0,001) происходит значимое снижение NO (p<0,001) и соотношения NO/ЭТ-1 (p=0,047) по сравнению с группой детей без поражения почек (таблица 2).

Анализ показателей ЭД в зависимости от стадии ХБП показал, что максимальная концентрация ЭТ-1 выявлена у пациентов с ХБП 2 стадии (10,5 [7,9–13,8] пг/мл; p<0,001), а уровень NO последовательно снижался по мере прогрессирования ХБП с минимальными значениями при ХБП 2 стадии (17,75 [10,5–21,55] мкмоль/л; p=0,004), соотношение NO/ЭТ-1 также значимо снижалось (1,67 [1,11-2,48] усл. ед.; p=0,043).

Таблица 2 – Показатели эндотелиальной дисфункции в плазме крови в обследуемых группах

Показатели	Группа 1[1] (n=40)	Группа 2[2] (n=47)	Контрольная группа[3] (n=33)	p
Эндотелин 1 (пг/мл) Me [IQR]	10,2 [7,8-17,5]	8,7 [6,95-13,2]	6,1 [4,9-7,3]	**<0,001** **p_{1-3}<0,001** **p_{2-3}<0,001**
Оксид азота (мкмоль/л) Me [IQR]	20 [11,5-29,5]	27,25 [20-50]	11,5 [9,5-15,9]	**<0,001** **p_{1-2}=0,03** **p_{1-3}=0,015**
NO/ЭТ-1 (усл. Ед) Me [IQR]	1,83 [1,11-2,52]	2,54 [1,56-3,8]	2,22 [1,46-3,22]	**0,047**

Проведеный анализ показателей ЭД в зависимости от уровня контроля гликемии выявил повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови у детей с хронической декомпенсацией СД1 (p=0,047) и снижение соотношения NO/ЭТ-1 в группе

детей с хронической декомпенсацией гликемии по сравнению с детьми с компенсацией СД1 (p=0,046)

Корреляционный анализ по методу ρ Спирмена у детей с СД1 выявил прямую корреляцию уровня ЭТ-1 с HbA1c (ρ=0,209; p=0,049), общим холестерином (ρ=0,541; p=0,025), ЛПНП (ρ=0,570; p=0,017), протеинурией (ρ=0,204; p=0,046), а также обратную корреляцию NO с уровнем HbA1c (ρ=-0,282; p=0,038).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с ДН при СД1 наблюдается эндотелиальная дисфункция, определяющаяся уже на ранних стадиях заболевания, предшествующей появлению микроальбуминурии. Выраженность ЭД нарастает по мере прогрессирования поражения почек, зависит от декомпенсации гликемии и наличия дислипидемии.

Маркеры тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа

Следующим этапом работы явилось изучение маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек — L-FABP и NGAL. Оценка уровней L-FABP и NGAL в зависимости от наличия поражения почек показала, что повышенная мочевая экскреция L-FABP отмечалось уже на доклинической стадии ДН при отсутствии клинических проявлений (p=0,001). В то же время концентрация NGAL в моче у детей с почечным поражением более чем в три раза превышала контрольные значения (p=0,029) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели L-FABP и NGAL в моче в обследуемых группах

Показатели	Основная группа		Контрольная группа[3] (n=33)	p
	Группа 1[1] (n=40)	Группа 2[2] (n=47)		
L-FABP (нг/мл) Me [IQR]	5,4 [3,65-6,75]	4,75 [3,38-5,95]	2,8 [1,9-4,1]	**0,001** **p_{1-3}=0,009** **p_{2-3}=0,001**
NGAL (нг/мл) Me [IQR]	4,8 [1,4-22,5]	1,8 [0,58-8]	1,75 [0,76-2,8]	**0,029** **p_{1-2}=0,046** **p_{1-3}=0,048**

Анализ уровней мочевой экскреции L-FABP и NGAL по стадиям ХБП показал их повышение при ХБП 1 стадии с дальнейшим нарастанием: при ХБП

1 стадии медиана L-FABP составила 4,7 [3,3–6,9] нг/мл, NGAL — 3,5 [1,1–17,5] нг/мл, при ХБП 2 стадии — 5,9 [4,1–6,7] нг/мл и 7,4 [2,8–12,8] нг/мл соответственно (p=0,035 и p=0,018) .

Для наглядной визуализации изменений маркеров повреждения тубулоинтерстициальной ткани проведено сравнение содержания L-FABP и NGAL в моче у детей контрольной группы, у детей с СД1 без поражения почек в состоянии компенсации и декомпенсации углеводного обмена, а также у детей с СД1 с поражением почек. Данные представлены на рисунке 1.

При анализе содержания L-FABP в моче установлено последовательное нарастание показателя по мере прогрессирования метаболических проявлений и присоединения ДН (p<0,001). В тоже время NGAL в моче значимо нарастает у детей с СД1 с поражением почек (p<0,001), это подтверждает, что наличие ДН является ведущим фактором повышения мочевой экскреции NGAL у детей с СД1 независимо от уровня контроля гликемии.

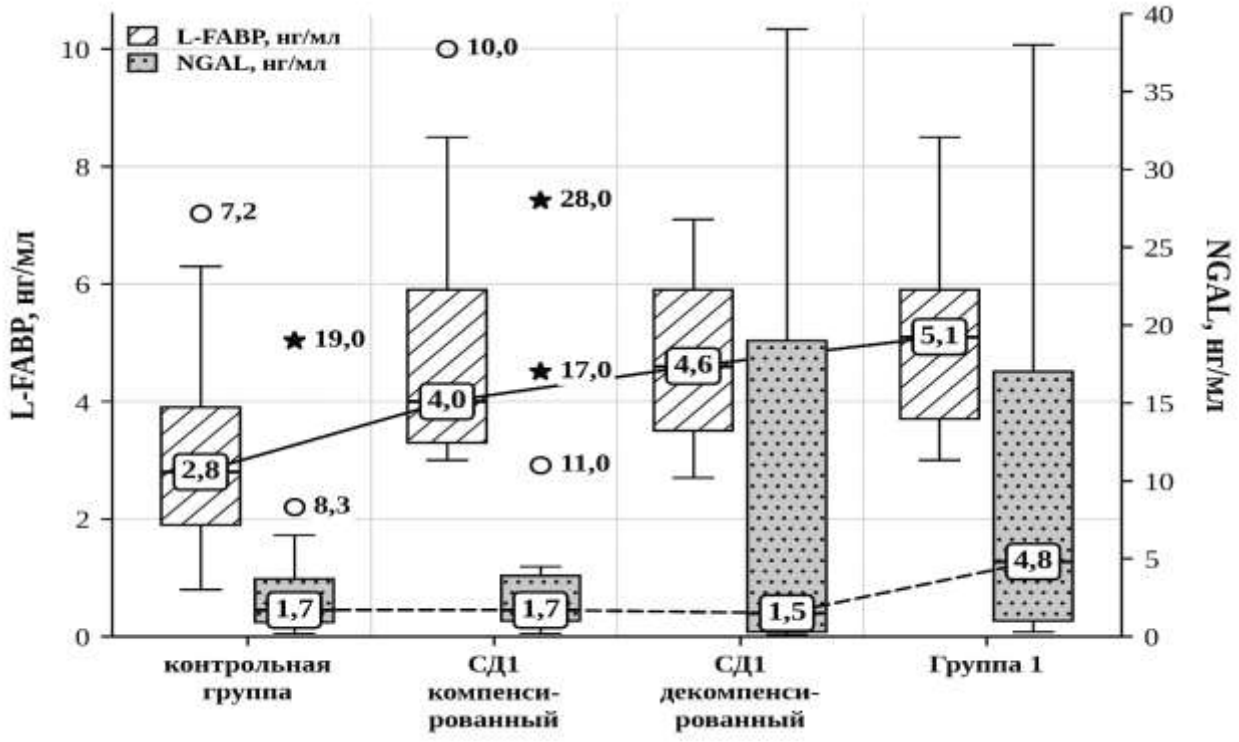


Рисунок 1 – Содержание L-FABP и NGAL в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

С помощью корреляционного анализа по методу ρ Спирмена выявлена прямая корреляция между уровнем NGAL с полом (p=0,001, ρ=0,315), уровнем

HbA1c (p=0,05, ρ=0,218), МАУ (p=0,008, ρ=0,296), протеинурией (p=0,046, ρ=0,220) длительностью СД1 (p=0,046, ρ=0,250) и ЭТ-1 (p=0,042, ρ=0,199); обратная корреляция с СКФ (p=0,046, ρ=-0,285). Для уровня L-FABP выявлены прямые корреляции с длительностью заболевания (p=0,046, ρ=0,209), МАУ (p=0,046, ρ=0,267), с ЭТ-1 (p<0,001, ρ=0,332) и обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 (p=0,048, ρ=-0,237).

На основании корреляционного анализа проведена оценка прогностической значимости содержания NGAL в моче у детей с СД1 для определения вероятности выявления поражения почек с помощью анализа ROC-кривой. Поражение почек прогнозировалось при значении NGAL в моче ≥2 нг/мл (p=0,009). Площадь под ROC-кривой составила 0,67 (95 % ДИ: 0,55–0,8). Чувствительность 70,1 % и специфичность 62,8 %.

Была проведена оценка мочевой экскреции L-FABP в группе детей с СД1 без поражения почек в качестве прогностического маркера поражения почек в последующие 2 года. С помощью анализа ROC-кривой выявлено, что при значении L-FABP в моче ≥ 4,1 нг/мл отмечается высокий риск поражения почек в последующие 2 года (p=0,046). Площадь под ROC-кривой составила 0,76 (95 % ДИ: 0,65–0,84). Чувствительность 62,3 %, специфичность 69,1 %.

Таким образом, L-FABP является маркером доклинического тубулоинтерстициального повреждения у детей с СД1, а NGAL отражает выраженность поражения при сформировавшейся ДН.

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с диабетической нефропатией

Была проведена оценка структурно-функционального состояния сосудистой стенки путём измерения ТКИМ ОСА и состояния сердца методом эхокардиографии. На таблице 4 представлены показатели ТКИМ ОСА у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.

Таблица 4 – Показатели ТКИМ ОСА в обследуемых группах

Показатели, мм	Группа 1[1] (n=15)	Группа 2[2] (n=20)	Контрольная группа[3] (n=30)	p
ТКИМ ОСА справа Me [IQR]	0,5 [0,46-0,51]	0,47 [0,43-0,48]	0,42 [0,42-0,44]	**0,001** **p_{1-2}=0,047** **p_{1-3}=0,002** **p_{2-3}=0,016**
ТКИМ ОСА слева Me [IQR]	0,48 [0,44-0,5]	0,46 [0,43-0,5]	0,43 [0,42-0,44]	**0,013** **p_{1-3}=0,031** **p_{2-3}=0,015**
ТКИМ 95 перцентиль Me [IQR]	0,463 [0,459-0,47]	0,462 [0,457-0,464]	0,462 [0,458-0,468]	0,679
Утолщение более 95 перцентиля справа, Me [IQR]	0,037 [0,003-0,049]	0,009 [-0,029-0,025]	-0,038 [-0,051;-0,024]	**0,001** **p_{1-2}=0,041** **p_{1-3}=0,001** **p_{2-3}=0,021**
Утолщение более 95 перцентиля слева, Me [IQR]	-0,001 [-0,014-0,041]	-0,005 [-0,029-0,037]	-0,032 [-0,042;-0,024]	**0,004** **p_{1-3}=0,006** **p_{2-3}=0,018**

У детей с СД1 без поражения почек выявлены признаки сосудистого ремоделирования в виде утолщения ТКИМ правой и левой ОСА по сравнению с контрольной группой (p=0,001 и p=0,013 соответственно). При развитии ДН отмечается прогрессирование признаков ремоделирования: утолщение ТКИМ ОСА справа по сравнению с детьми без поражения почек (p=0,047) (таблица 4).

Утолщение ТКИМ ОСА более 95-го перцентиля выявлено у 74,3 % детей с СД1 и у 87,5 % детей с ДН. При сравнении групп в зависимости от наличия дислипидемии выявило утолщение ТКИМ ОСА слева (p=0,043).

Корреляционный анализ по ρ Спирмену связи ТКИМ ОСА с лабораторными показателями у детей с СД1 выявил прямые корреляции ТКИМ с длительностью заболевания (p=0,042, ρ=0,548), уровнем HbA1c (p=0,049, ρ=0,464), эндотелином-1 (p=0,025, ρ=0,489) и L-FABP (p=0,023, ρ=0,546).

У детей с ДН выявлены структурно-функциональные изменения сердца, характеризующие гипертрофические процессы миокарда левого желудочка:

увеличение ММЛЖ (p=0,017) и ИММЛЖ (p<0,05) (таблица 5). ИММЛЖ, соответствующий 99-му перцентилю, выявлен у 2 детей с ДН, что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка. Выделена группа высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка: ИММЛЖ ≥95-го перцентиля выявлен у 3 пациентов с ДН.

Таблица 5 – Результаты сравнения показателей эхокардиографии в обследуемых группах

Показатель	Группа 1[1] (n=12)	Группа 2[2] (n=13)	Контрольная группа[3] (n=20)	p
ММЛЖ (г) M±σ	98,8±19,8	83,8±31,8	73,6±18,4	**0,017** **p_{1-3}=0,018**
ИММЛЖ (г/м^{2,7}) Me [IQR]	33 [21,1-37,8]	25 [20,9-29,7]	21,4 [20,4-22,8]	**0,006** **p_{1-2}=0,037** **p_{1-3}=0,004**
ИММЛЖ (г/м^2) Me [IQR]	71,2 [50,8-76,4]	54,1 [41-71,8]	48,6 [38-56,9]	**0,022** **p_{1-2}=0,048** **p_{1-3}=0,001**
ИОТС Me [IQR]	0,3 [0,28-0,38]	0,28 [0,27-0,36]	0,28 [0,26-0,31]	0,347

Показатели, характеризующие гипертрофию отделов сердца, были также проанализированы в зависимости от стадии ХБП. Установлено, что ММЛЖ и ИММЛЖ, независимо от способа расчёта, возрастали по мере прогрессирования стадий ХБП относительно контрольной группы (p<0,001): медиана ИММЛЖ была минимальной в контроле (21,4 г/м^{2,7}), увеличивалась до 32 г/м^{2,7} при ХБП 1 стадии и до 33 г/м^{2,7} — при ХБП 2 стадии.

Выявлена слабая прямая корреляция между уровнем эндотелина-1 и ИММЛЖ (p=0,025, ρ=0,296), а также слабая обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 (p=0,038, ρ=0,272).

Исходя из полученных данных можно заключить, что у детей с СД1 и ДН имеются существенные структурно-функциональные изменения сердца и сосудистой стенки, которые нарастают по мере прогрессирования ХБП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ЭД, тубулоинтерстициальное повреждение почек и сосудистое ремоделирование при СД1 представляют собой взаимосвязанные и взаимоусиливающие процессы, объединенные общими патогенетическими механизмами, такими как хроническая гипергликемия, оксидативный стресс, активация провоспалительных факторов и дислипидемия, как показатель неудовлетворительного гликемического контроля. Комплексная оценка данных показателей с использованием ЭТ-1, NO, L-FABP, NGAL, ТКИМ ОСА и ИММЛЖ позволяет существенно расширить диагностические возможности в отношении раннего выявления и прогнозирования прогрессирования ДН и сердечно-сосудистых изменений у детей с СД1.

ВЫВОДЫ

1. У детей с сахарным диабетом 1 типа выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся значимым повышением ЭТ-1 (9,75 [7,05–15,6] пг/мл) и NO (22,5 [16,8–40,05] мкмоль/л) в плазме крови по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Развитие диабетической нефропатии характеризуется разнонаправленным характером изменений данных показателей, проявляющихся прогрессирующим повышением уровня ЭТ-1, снижением уровня NO ($p<0,05$) и соотношения NO/ЭТ-1 ($p=0,006$) по сравнению с группой детей без поражения почек.

2. Повреждение тубулоинтерстициальной ткани при СД1 у детей характеризуется повышением мочевой экскреции L-FABP (4,95 [3,5–5,95] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (2,8 [1,9–4,1] нг/мл; $p<0,001$). Присоединение диабетической нефропатии сопровождается нарастанием мочевой экскреции данного показателя и зависит от стадии ХБП ($p=0,035$). Диабетическая нефропатия сопровождается повышенной мочевой экскрецией NGAL более чем в 3 раза по сравнению с группой детей с сахарным диабетом 1 типа без поражения почек ($p=0,048$) и контрольной группой ($p=0,046$). Уровень мочевой экскреции NGAL нарастает по мере прогрессирования ХБП и степени декомпенсации углеводного обмена.

3. Показатели эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1 и NO) и маркеры повреждения тубулоинтерстициальной ткани (L-FABP и NGAL) являются кофакторами в формировании и прогрессировании диабетической нефропатии и ХБП у детей. Разработаны прогностические модели, позволяющие определить развитие диабетической нефропатии у детей с СД1 в зависимости от концентрации ЭТ-1 и NO в плазме крови, экскреции NGAL и L-FABP с мочой.

4. У детей с СД1 выявлены признаки сосудистого ремоделирования в виде утолщения комплекса интима-медиа правой и левой общих сонных артерий по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$ и $p=0,013$ соответственно). При диабетической нефропатии отмечено прогрессирование признаков сосудистого ремоделирования, характеризующиеся утолщением ТКИМ ОСА по сравнению с группой детей с СД1 без поражения почек ($p=0,047$). Утолщение ТКИМ ОСА более 95 перцентиля выявлено у 74,3 % детей с СД1 и 87,5 % детей с диабетической нефропатией.

5. У детей с диабетической нефропатией выявлены структурно-функциональные изменения сердца характеризующие гипертрофические процессы миокарда левого желудочка и проявляющиеся увеличением ММЛЖ ($p=0,017$) и ИММЛЖ ($p<0,05$). Индекс массы миокарда левого желудочка, соответствующий 99-му перцентилю, выявлен у 2 детей, что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка. Выделена группа высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка: индекс массы миокарда левого желудочка, соответствующий 95-му перцентилю распределения, выявлен у 3 детей с диабетической нефропатией.

6. Выявлено сочетанное влияние на риск развития диабетической нефропатии и прогрессирования хронической болезни почек, а также вероятности развития структурно-функциональных изменений сердца у детей с сахарным диабетом 1 типа таких факторов, как эндотелиальная дисфункция, тубулоинтерстициальная дисфункция, длительность сахарного диабета 1 типа, уровень контроля гликемии и наличие дислипидемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с СД1 рекомендован ежегодный неинвазивный метод исследования уровня мочевой экскреции L-FABP и NGAL для выявления группы высокого риска развития диабетической нефропатии. При повышении содержания в моче L-FABP выше 4,1 нг/мл и/или NGAL выше 2 нг/мл показано проведение дополнительного скрининга для выявления ДН.

2. С целью выявления структурно-функциональных изменений сосудов и сердца у детей с ДН необходимо проводить динамическое ультразвуковое обследование с определением ТКИМ общих сонных артерий и эхокардиографию с подсчетом индекса массы миокарда левого желудочка с частотой не реже 1 раза в год. При выявлении ТКИМ и ИММЛЖ более 95 перцентиля следует выделять группу высокого риска по развитию ремоделирования сосудов и гипертрофии миокарда левого желудочка.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе предполагается продолжение исследования по изучению эндотелиальной дисфункции, гиперфильтрации и показателей тубулоинтерстициального поражения почек как маркеров оценки эффективности ренопротективной терапии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова, М. А. История открытия эндотелия / М. А. Петрова // Сборник тезисов 28-й Международной научно-практической конференции молодых ученых «Белые цветы». – Казань, 2022. – С. 921-922.

2. Петрова, М. А. Фармакотерапия при эндотелиальной дисфункции: исторический очерк / М. А. Петрова, Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни : сборник научных статей – Казань : ИД «МеДДоК», 2022. – С. 250-253.

3. Абраменкова, А. С. Осложнения сахарного диабета 1 типа у детей / А. С. Абраменкова, М. А. Петрова // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, прил. 3. – С. 408.

4. База данных общеклинических и специфических методов исследования детей с сахарным диабетом 1 типа и здоровых детей для выявления ранних маркеров поражения почек : свидет. о гос. рег. базы данных № 2023624243 РФ / М. А. Петрова, Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова ; правообладатели: ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, М. А. Петрова. – № 2023624175 ; заявл. 20.11.2023 ; опубл. 29.11.2023.

5. Петрова, М. А. Специфические маркеры для ранней диагностики диабетической нефропатии / М. А. Петрова, Ю. С. Мельникова // Сборник тезисов XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко «Белые цветы». – Казань, 2024. – С. 1488-1489.

6. Ранние маркеры поражения почек при сахарном диабете 1 типа у детей / Т. П. Макарова, М. А. Петрова, Ю. С. Мельникова, М. Р. Шайдуллина // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 95-101.

7. Петрова, М. А. Гиперфильтрация как ранний маркер диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа / М. А. Петрова, Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // Материалы XII Евразийского конгресса детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Бухара, 2025. – С. 111-112.

8. Роль эндотелиальной дисфункции при поражении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа / Т. П. Макарова, М. А. Петрова, Ю. С. Мельникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70, № 5. – С. 70-78.

9. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа / Т. П. Макарова, М. А. Петрова, Ю. С. Мельникова, Л. Ф. Галимова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2026. – Т. 14, № 1. – С. 49-60.

10. Петрова, М. А. Толщина комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии и эндотелиальная дисфункция у детей с диабетической нефропатией / М. А. Петрова // Сборник тезисов 32-й Международной научно-практической конференции молодых ученых «Белые цветы» – Казань, 2026. – С. 1575-1576.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» – государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

ДН – диабетическая нефропатия

ДИ – доверительный интервал

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОТС – относительная толщина стенки левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

КНР- Китайская народная республика

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД1 – сахарный диабет 1 типа

США – Соединенные Штаты Америки

ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин-1

ELISA – (enzyme-linked immunosorbent assay) метод на основе фермент-иммуноопределения

HbA1c – гликированный гемоглобин

IQR – (interquartile range) интерквартильный размах

L-FABP - печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

M – средняя арифметическая

Me - медиана

NGAL - нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

NO – оксид азота

SD – стандартное отклонение