

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

ПЕТРОВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Макарова Тамара Петровна

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Современные представления о поражении почек при сахарном диабете 1 типа у детей	16
1.2 Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании поражения почек при сахарном диабете 1 типа у детей	22
1.3 Поражение тубулоинтерстициальной ткани почек при сахарном диабете 1 типа у детей.....	26
1.4 Изменения сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 1 типа	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Дизайн исследования	38
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Общеклинические обследования больных.....	40
2.2.2 Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции	42
2.2.3 Исследование маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек в моче	43
2.2.4 Исследование сердечно-сосудистой системы.....	44
2.2.5 Описание методов статистического анализа	45
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	48
ГЛАВА 4 ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	59
ГЛАВА 5 МАРКЕРЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	72

ГЛАВА 6 СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ	85
6.1 Данные эхокардиографии у детей с диабетической нефропатией	85
6.2 Толщина комплекса интима медиа общих сонных артерий у детей с диабетической нефропатией	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет является социально значимым заболеванием с ежегодно возрастающими темпами роста [25, 64]. Согласно данным International Diabetes Federation количество людей с сахарным диабетом в мире растет ежегодно и на 2025 год составило 589 млн [120]. В России, как и во всем мире, отмечается рост распространенности сахарного диабета 1 типа (СД1), на 2023 год в Российской Федерации распространенность сахарного диабета 1 типа составила 193/100 тыс. населения, среди которых около 16 % составили дети [88]. Тяжесть СД1 определяется развитием инвалидизирующих и снижающих качество жизни осложнений, наиболее значимым из которых является диабетическая нефропатия [15, 28]. Диабетическая нефропатия (ДН) встречается примерно в 25,9 % случаев у пациентов с СД1, в том числе у детей [87]. Затраты на лечение диабета ежегодно растут. На 2025 год они превысили 1 триллион долларов и ожидается их дальнейший рост [191]. Основная часть средств уходит на лечение осложнений сахарного диабета, в том числе заместительную почечную терапию при формировании терминальной хронической болезни почек (ХБП) в исходе диабетической нефропатии [6, 67, 191].

Для диагностики диабетической нефропатии на сегодняшний день определяют уровень микроальбуминурии, белка в суточной моче и показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Эти методы диагностики входят в стандарт диагностики детей с сахарным диабетом 1 типа для скрининга ДН. Однако, выявление ДН у пациентов с СД1 свидетельствует уже о формировании узелкового гломерулосклероза [121, 171]. В 20 % случаев у больных сахарным диабетом развивается ДН и отсутствует альбуминурия [53, 103, 136]. Помимо этого, назначение ренопротективной терапии возможно только при ранее выявленном снижении рСКФ, микроальбуминурии (МАУ) и/или наличии

артериальной гипертензии, так как нет возможности оценить эффект от терапии ввиду отсутствия более ранних методов диагностики ДН [1, 30, 42].

В настоящее время при изучении механизмов прогрессирования диабетической нефропатии у детей большое внимание уделяется нарушениям функции эндотелия сосудов как локально в почке, так и в системном сосудистом русле [34, 47, 50]. Как было показано в ряде исследований, активированный сосудистый эндотелий, являясь структурно-функциональной единицей, объединяет процессы воспаления с внутрисосудистой коагуляцией, фибринолизом и реологическими изменениями в почках [2, 34, 47, 62, 68]. При этом эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как центральное звено в патогенезе заболеваний почек иммунного и неиммунного генеза и является независимым фактором риска прогрессирования ХБП [34, 35, 42, 66]. Среди маркеров эндотелиальной дисфункции наибольшее клиническое значение при диабетической нефропатии у детей имеют эндотелин-1 (ЭТ-1) — мощный вазоконстриктор и оксид азота (NO), отражающий состояние вазодилатирующей функции эндотелия [58, 62].

На сегодняшний день установлена важная роль тубулоинтерстициального повреждения в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии [39, 77, 85, 132]. Хроническая гипергликемия запускает каскад патологических реакций в клетках проксимальных канальцев: активацию окислительного стресса, накопление конечных продуктов гликирования и митохондриальную дисфункцию, что приводит к повреждению тубулярного эпителия и нарушению реабсорбционной функции канальцев. Повреждение тубулоинтерстициальной ткани при сахарном диабете 1 типа нередко предшествует развитию гломерулярной патологии и может протекать при отсутствии альбуминурии, что существенно ограничивает диагностические возможности скрининга [94, 132, 164, 185].

В качестве ранних биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения в настоящее время активно изучаются нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) и печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP). NGAL и L-FABP отражают структурное и

функциональное повреждение канальцевого эпителия [135, 157, 167]. Прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста β , которые обуславливают замещение функциональной почечной ткани соединительной тканью и способствуют формированию хронической болезни почек [41, 77, 202]. Таким образом, тубулоинтерстициальное повреждение представляет собой самостоятельное и патогенетически значимое звено поражения почек при сахарном диабете 1 типа, раннее выявление которого является необходимым условием для оптимизации ренопротективной терапии у детей с СД1.

Важным клиническим аспектом ЭД является ее связь с органными поражениями при поражении почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. Наличие дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией может быть прогностически значимым фактором развития кардиоваскулярных осложнений, в частности, ремоделирование сосудов и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), что обуславливает необходимость раннего выявления как ДН, так и изменений со стороны сердца и сосудов [7, 42, 52, 58, 143, 169]. Однако, в литературе недостаточно данных о взаимосвязи между диабетической нефропатией и развитием сердечно-сосудистых изменений через призму маркеров эндотелиальной дисфункции и маркеров повреждения тубулоинтерстициальной ткани.

Таким образом, комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 и оксида азота) и показателей тубулоинтерстициального повреждения почек (NGAL и L-FABP) у детей с сахарным диабетом 1 типа позволит определить их клинико-диагностическое значение в формировании и прогрессировании почечной патологии, а также выявить кардиоваскулярные нарушения в данной когорте пациентов, что обуславливает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы

Диабетическая нефропатия у детей с СД1 нередко выявляется поздно и способна прогрессировать вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности, что делает актуальным поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани, обладающих прогностической значимостью для развития ДН, это особенно важно в детском возрасте для оптимизации тактики ведения пациентов.

Согласно литературным данным ведущую роль в развитии ДН занимает эндотелиальная дисфункция. Эндотелин-1 и оксид азота участвуют в фиброзно-воспалительных процессах, затрагивающих как сосудистую стенку, так и тубулоинтерстициальную ткань почек [35, 133]. 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 [157]. 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 выявление эндотелиальной дисфункции, показателей повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек и изменений состояния сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику диабетической нефропатии и замедлить ее прогрессирование [62].

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 и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина) 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 эндотелина-1, так и оксида азота в плазме крови. Развитие диабетической нефропатии 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 правой и левой общих сонных артерий (ТКИМ ОСА). Развитие диабетической нефропатии сопровождается утолщением ТКИМ ОСА по сравнению с детьми с СД1 без поражения почек ($p=0,047$). Повышенные значения массы миокарда левого желудочка ($p=0,017$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($p=0,006$), 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 взаимосвязи 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 гиперфльтрации 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.

Одномоментно проведено обследование 120 пациентов (40 детей, болеющих сахарным диабетом 1 типа с признаками поражения почек, 47 детей болеющих СД1 без поражения почек и 33 условно здоровых ребенка, составивших контрольную группу. В течение последующих 2 лет было проведено динамическое наблюдение 59 детей, болеющих сахарным диабетом 1 типа без признаков поражения почек и имеющих гиперфилтрацию.

Исследование основано на изучении и анализе результатов, обобщении имеющихся научных данных по диагностике диабетической нефропатии с формированием ХБП у детей, развивающегося на фоне сахарного диабета 1 типа.

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 мочевого экскреции L-FABP, отражающей повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек. Присоединение диабетической нефропатии сопровождается статистически значимым нарастанием мочевого экскреции как L-FABP, так и NGAL и зависит от стадии хронической болезни почек.

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 результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена достаточным объёмом клинического материала, включившего наблюдение за 120 детьми, а также использованием современных, соответствующих поставленным задачам методов исследования. Сформулированные выводы характеризуются логической непротиворечивостью и являются следствием представленного в работе фактического материала. Полученные данные подвергнуты комплексной обработке с применением методов клинического и статистического анализа, общепринятых в современной медицинской науке, что в совокупности с достаточным объёмом выборки обеспечивает объективность итоговых результатов. Первичная медицинская документация и материалы статистической обработки данных прошли соответствующую проверку и признаны достоверными. Результаты обработки первичной документации и выполненного исследования представлены в виде таблиц и рисунков, отражающих степень обоснованности, достоверности и доказательности выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в диссертационной работе.

Публикации и апробация результатов исследования

По теме исследования опубликовано 9 печатных работ, включая 3 статьи в журналах, входящих в список рецензируемых научных изданий по специальности 3.1.21 – педиатрия, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 статьи были опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023624175.

Основные положения работы апробированы и доложены на Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения. Всемирный день почки» (Казань, 2022); Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения» (Казань, 2022); IX Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2022); XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2023); XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2024); XI Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2024); Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения. Всемирный день почки» (Казань, 2024); XXI Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2024); Российской научно-практической конференции «Казанская педиатрическая школа. Булатовские чтения. Всемирный день почки» (Казань, 2025); XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 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); XXII Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2025); XIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2026); IX национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2026).

Внедрение результатов в практику

Разработанные по итогам диссертационного исследования практические рекомендации внедрены в лечебно-диагностический процесс эндокринологического отделения государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ»).

Отдельные теоретические положения и практические рекомендации, полученные в ходе работы, используются на кафедре госпитальной педиатрии и кафедре пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, а также врачами-педиатрами и врачами-нефрологами.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы, посвящённой рассматриваемой проблеме. Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертационной работе, осуществлялось на всех этапах исследования, включая планирование и непосредственное проведение исследований по каждому из разделов работы.

Автором лично выполнены следующие виды работ: проведение полного проспективного клинического обследования детей с сахарным диабетом 1 типа за период 2021–2025 гг., забор биологического материала для проведения специальных методов исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов, а также подготовка текста диссертации и научных публикаций по теме исследования.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа общим объемом 144 страниц состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов, четырех глав собственных наблюдений, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает в себя 206 источников (89 публикаций на русском языке, 117 работ иностранных авторов). Иллюстративный материал представлен 22 рисунками и 30 таблицами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о поражении почек при сахарном диабете 1 типа у детей

Сахарный диабет 1 типа – распространённое, хроническое заболевание, относящееся к категории социально значимых неинфекционных заболеваний с возрастающими темпами роста [14, 15]. Во всем мире отмечают рост темпов заболеваемости СД1 и отмечают, что с 2000 годов численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза, а после пандемии COVID19 отмечается скачек заболеваемости СД1 [14, 25, 64, 77, 127]. Согласно Атласу International Diabetes Federation (Международная диабетическая федерация) 2021 года количество пациентов с СД в мире достигло 537 млн. взрослых и 1,2 млн. детей, что соответствует 10,5 % общей популяции; в странах Европейского региона распространённость заболевания варьирует от 4,0 % (Ирландия) до 15,9 % (Турция). По информации базы данных сахарного диабета частота СД в Российской Федерации составляет 3,3 % населения. На 2023 год в Российской Федерации распространённость сахарного диабета 1 типа составила 193/100 тыс. населения, среди которых около 16 % составили дети [62, 64, 88, 120].

Актуальность сахарного диабета в медико-социальном аспекте продиктована омоложением возраста манифестации болезни и прогрессирующим увеличением её распространённости. К числу наиболее тяжелых осложнений, ухудшающих качество жизни, относятся поражения сердечно-сосудистой системы, ретинопатия, полинейропатия и диабетическая нефропатия [15].

Изучение проблемы поражения почек при СД имеет длительную историю. Еще в 1836 г. британский врач Richard Bright отметил наличие у больных СД протеинурии, являющейся признаком почечного повреждения [24, 102]. В настоящее время поражение почек при сахарном диабете 1 типа принято делить на две группы – диабетическая нефропатия (80-90 %) и недиабетические заболевания

почек (10-20 %). Недиабетические заболевания почек включают в себя: тубулоинтерстициальные поражения в 3-10 % случаев (пиелонефриты, токсическое повреждение), гломерулярные заболевания в 5-15 % случаев (IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз), гипертензивные нефропатии и группу врожденных аномалий развития (1-3 %). Диабетическая нефропатия является наиболее часто возникающей патологией почек при сахарном диабете встречается в четверти случаев у пациентов с СД1, в том числе у детей [62, 87, 88, 119, 175].

Под диабетической нефропатией понимают специфическое диабетическое поражение почечных сосудов, определяемое по таким признакам, как: утолщение базальных мембран, экспансия мезангиального матрикса и снижение количества подоцитов. Подобная перестройка приводит к формированию диффузного или узелкового гломерулосклероза, который может прогрессировать до терминальной стадии хронической болезни почек. Узелковая форма гломерулосклероза встречающаяся чаще и выявляется при биопсии почки [16, 62]. Данную картину впервые в 1936 г. описали Kimmelstiel P. и Wilson C., в то время считалось, что такая характеристика патогномонична для диабетической нефропатии. Однако в настоящий момент имеется целый ряд заболеваний (амилоидоз, болезнь отложения легких цепей, коллагеноз III типа, узловой мембранопрлиферативный гломерулонефрит, артериит Такаясу) при которых возникают подобные изменения [43, 175, 198].

Классический термин «диабетическая нефропатия» указывает на наличие одного, четко определенного и идентифицируемого заболевания почек с характерной гистологической картиной поражения гломерулярного аппарата почек. На протяжении многих лет считалось, что сосудистые изменения гломерул почек развиваются поэтапно с возникновением протеинурии, однако в настоящее время данное высказывание требует пересмотра. Улучшение гликемического контроля способствовало снижению распространенности гломерулярных поражений, первоначально описанных как отличительные признаки диабетической нефропатии, все чаще стали появляться изменения в почках не связанные или

минимально связанные с гломерулярным аппаратом [117, 118]. Изменения в почках, связанные с сосудами и повреждением тубулоинтерстициальной ткани, могут протекать с незначительной протеинурией или без нее [77, 118]. В связи со сложностью диагностики и гетерогенностью морфологической картины почечного повреждения пациентов с диабетом в начале 21 века классический термин все чаще заменяется более общим термином «диабетическая болезнь почек». Диабетическая болезнь почек определяется как наднозологическое понятие, включающее в себя поражение почек при сахарном диабете без уточнения гистологической картины [11, 72].

В 2022 году KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcome — инициатива по улучшению глобальных исходов болезни почек) и вовсе предлагает воздерживаться от применения термина «диабетическая болезнь почек» и «диабетическая нефропатия», чтобы избежать предположения о том, что поражение почек при сахарном диабете вызвано течением основного заболевания во всех случаях, однако эти термины полностью подходят, когда сахарный диабет доказано является ведущей и основной причиной повреждения почек. Рекомендации KDIGO включают в себя практику применения терминов «пациенты с СД и ХБП» или «ХБП при СД» [156]. Тем не менее в данной работе для простоты интерпретации было продолжено использовать устоявшийся в отечественной практике и используемый в клинических рекомендациях термин «диабетическая нефропатия».

Среди факторов, определяющих риск развития и скорость прогрессирования диабетической нефропатии у детей с СД1, ведущее место занимает качество долгосрочного гликемического контроля. Показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на каждый 1 % сопряжено со значимым увеличением риска развития микроальбуминурии и последующего снижения рСКФ [76, 98, 195]. Длительность заболевания является самостоятельным фактором риска: по данным ряда исследований, признаки поражения почек выявляются у 5–10 % детей при длительности СД1 до 5 лет и нарастают до 25–30 % при длительности заболевания более 10 лет [17, 76]. Наличие других

микрососудистых осложнений — диабетической ретинопатии и нейропатии — также рассматривается как независимый предиктор прогрессирования нефропатии ввиду единства патогенетических механизмов их развития [3, 33, 40].

Особое место среди факторов риска занимают эпизоды острого повреждения почек (ОПП), возникающие преимущественно при диабетическом кетоацидозе. По данным когортных исследований, перенесённый эпизод ОПП при кетоацидозе в 2–3 раза увеличивает вероятность формирования ХБП в последующие годы, что обусловлено необратимой потерей части нефронов с компенсаторной гиперфилтацией в оставшихся клубочках [23, 80]. Помимо этого, к факторам риска относят артериальную гипертензию, дислипидемию и избыточную массу тела, которые взаимно усиливают эндотелиальное повреждение и ускоряют формирование гломерулосклероза [17, 33, 76, 80, 156, 195]. Среди других факторов обсуждается роль генетической предрасположенности — в частности, полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE I/D, AGT M235T) и генов, кодирующих синтез эндотелиальной NO-синтазы [60, 176, 196].

Распространённость диабетической нефропатии среди детей с СД1 варьирует, по данным различных исследований, от 15 до 30 %, что во многом определяется используемыми диагностическими критериями и продолжительностью наблюдения [48, 63]. По данным регистра SEARCH for Diabetes in Youth, микроальбуминурия выявляется у 11,6 % подростков с СД1 при средней длительности заболевания около 7 лет, а частота снижения рСКФ в педиатрической популяции не превышает 2-3 % [200]. Вместе с тем результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что у значительной части детей с СД1 признаки субклинического поражения почек в виде гиперфилтации определяются ещё до появления микроальбуминурии, что указывает на недооценку истинной распространённости раннего поражения почек при использовании стандартных методов скрининга [128, 132, 137, 138, 139, 159].

По данным Государственного регистра сахарного диабета Российской Федерации, распространённость диабетической нефропатии среди детей с СД1 в России на 2023 год составила около 8,4/100 тыс. детского населения, однако

данный показатель отражает лишь клинически манифестные и верифицированные случаи, тогда как доля пациентов с субклиническим поражением почек не выявлена [65]. Таким образом, проблема ранней диагностики поражения почек у детей с СД1 сохраняет свою актуальность, а поиск высокочувствительных биомаркеров, способных выявить патологические изменения на стадии до формирования устойчивой альбуминурии, является одной из приоритетных задач современной педиатрической нефрологии.

На протяжении нескольких десятилетий для оценки стадии диабетической нефропатии использовалась классификация Mogensen (1983), выделявшая пять последовательных стадий — от гиперфльтрации до терминальной почечной недостаточности — на основании динамики СКФ и альбуминурии. Данная классификация сыграла важную историческую роль, однако в настоящее время её применение ограничено, поскольку она не учитывает гетерогенность морфологической картины поражения почек при СД и не отражает возможность нормоальбуминурического снижения рСКФ [12, 182, 186].

В современной клинической практике поражение почек при СД1 стадивируется в соответствии с универсальной классификацией ХБП KDIGO (2022), основанной на двух параметрах: категории рСКФ (С1-С5) и категории альбуминурии (А1-А3). Данный подход позволяет оценивать прогноз и определять тактику ведения пациента вне зависимости от этиологии поражения почек. Согласно рекомендациям KDIGO 2022, диагноз ХБП устанавливается при наличии маркеров повреждения почек (наличие микроальбуминурии более 30 мг/сутки; соотношение показателей альбумин/креатинин от 30 до 300 мг/г в разовой порция мочи; протеинурия) и/или снижении рСКФ менее 90 мл/мин/1,73м², сохраняющихся более трёх месяцев [30, 156].

Хроническая болезнь почек — обобщенное понятие, указывающее на поражение почечной ткани вне зависимости от этиологии основного заболевания. Для выявления ХБП в детском возрасте СКФ принято рассчитывать по прикроватной формуле Шварца-Леона, которая является обновлённой в 2009 году классической формулой Шварца и, в настоящее время, считается лучшим методом

оценки СКФ у детей. Использование исходной формулы Шварца приводило к завышению СКФ на 20-40 %. Оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций. Кроме того, выделяют три категории альбуминурии [30, 32].

Для педиатрической практики принципиально важным является то, что у детей с СД1 преобладают доклинические стадии ХБП (С1-С2), протекающие бессимптомно. Специфические клинические проявления, такие как стойкое повышение артериального давления, отёчный синдром и снижение концентрационной функции почек, как правило, появляются лишь начиная со стадии ХБП С3а-С3б, тогда как на стадиях С1-С2 патология выявляется исключительно лабораторными методами [10, 71, 80]. Именно это определяет первостепенную роль скрининга и поиска ранних биомаркеров поражения почек в педиатрии. На стадии ХБП С4-5 отмечают слабость, сонливость, быструю утомляемость, выраженные стойкие отеки, стабильно повышенное артериальное давление (АД), тошноту, иногда рвоту без облегчения состояния. На стадии ХБП С3-5 А3 отмечают отеки стоп, голеней, иногда бедер и лица, снижение аппетита, нарастание и постоянно повышенное АД [32, 80]. В детском и подростковом возрасте преимущественно встречаются доклинические стадии ДН, поэтому несмотря на высокую распространенность заболеваний почек среди детей с диабетом, осведомленность о ХБП крайне низка. Только 10 % людей с 3 стадией ХБП знают о своем диагнозе, менее 60 % пациентов в целом знают о своем заболевании [29, 83].

Проблема скрининга и ранней диагностики поражения почек у детей имеет особое значение во всем мире [51, 54]. Учитывая это, множество исследований по проблеме сахарного диабета 1 типа у детей сосредоточено на ранней диагностике диабетической нефропатии, однако, несмотря на это, единого и универсального маркера поражения почек на данный момент не выявлено.

1.2 Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании поражения почек при сахарном диабете 1 типа у детей

Ведущая роль гипергликемии в патогенезе диабетических осложнений заключается в стимуляции оксидативного стресса, хронического воспаления и неферментативного гликозилирования. В условиях глюкозотоксичности активируется дополнительный (полиоловый) путь окисления глюкозы. Итогом активации данного пути становится появление молекулярных механизмов, которые приводят к утрате сосудистой стенкой тромборезистентности, росту её проницаемости, дисбалансу водорегулирующей функции и, в конечном счете, к развитию ЭД [73, 144, 183]. Наряду с полиоловым путем окисления глюкозы, в патогенезе дисфункции эндотелия при СД1 принимают участие еще три патогенетических механизма. Первым выступает гексозаминовый метаболический путь, ассоциированный с избыточным накоплением глюкозамина, что приводит к подавлению транскрипции генов, ответственных за продукцию оксида азота. Другим патогенетическим механизмом является индукция продукции протеинкиназы C. Данный фермент потенцирует повреждающее действие глюкозы на эндотелий путем угнетения активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и гиперпродукции эндотелина-1. Третьим механизмом, усугубляющим проявления глюкозотоксичности является накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) — гетерогенной группы молекул, образующихся в результате неферментативного связывания глюкозы с белками и липидами [59, 129]. КПГ взаимодействуют с рецепторами RAGE (Advanced Glycation End-products - рецептор конечных продуктов гликирования) на поверхности эндотелиоцитов, активируя ядерный фактор транскрипции NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - ядерный фактор «каппа-би»), что приводит к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и тканевого фактора свёртывания крови [36, 58, 92]. Совокупность описанных механизмов формирует порочный круг: гипергликемия → окислительный стресс → активация КПГ/RAGE →

провоспалительная активация эндотелия → усиление сосудистого повреждения → прогрессирование гипергликемии.

Ведущая роль в патогенезе ЭД отводится оксиду азота (NO) — медиатору, который синтезируется eNOS из L-аргинина. Роль оксида азота как ключевого медиатора эндотелийзависимого расслабления сосудов обусловлена его способностью подавлять эффекты таких вазоконстрикторов, как ангиотензин II, эндотелин-1 и тромбоксан A₂. Наряду с контролем сосудистого тонуса, молекула NO реализует антиатерогенную и защитную функции за счет угнетения агрегационной активности тромбоцитов, блокирования адгезии лейкоцитарных клеток к эндотелию, торможения миграции и пролиферации гладкомышечных элементов и предотвращения перекисного окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [62]. В условиях гипергликемии биодоступность NO снижается по трём взаимосвязанным механизмам: во-первых, уменьшается экспрессия и активность eNOS под воздействием КПП и церамидов; во-вторых, нарастает конкурентное ингибирование eNOS асимметричным диметиларгинином (АДМА), уровень которого повышается при декомпенсации СД; в-третьих, ускоряется инактивация NO супероксид-анионом ($O_2^{\cdot-}$), продукция которого многократно возрастает в условиях митохондриального и НАДФН-оксидазного окислительного стресса. Результатом является стойкое нарушение эндотелийзависимой вазодилатации — ключевой патогенетический признак ЭД [59].

В противовес NO как вазодилататору в организме вырабатывается мощный вазоконстриктор — эндотелин-1 — пептид из 21 аминокислоты, являющийся наиболее мощным из известных вазоконстрикторных агентов. Синтез ЭТ-1 осуществляется преимущественно эндотелиоцитами, однако рецепторы к нему — ET-A и ET-B — экспрессируются не только на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, но и непосредственно на клетках проксимальных канальцев, мезангиальных и тубулоинтерстициальных клетках почек [37]. Продукцию ЭТ-1 стимулируют гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, гипергликемия, гиперхолестеринемия и окислительный стресс. Активация рецепторов ET-A на гладкомышечных клетках приводит к длительной вазоконстрикции, повышению

проницаемости сосудистой стенки и усилению синтеза коллагена. Активация рецепторов ET-B на канальцевых клетках нарушает процессы реабсорбции в проксимальных канальцах, усиливает провоспалительную активацию тубулярного эпителия и способствует прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Таким образом, ЭТ-1 является не только маркером, но и активным патогенетическим участником поражения как гломерулярного, так и тубулярного аппарата почек при СД1 [5, 151, 152].

Данные педиатрических исследований подтверждают, что ЭД формируется у детей с СД1 уже на ранних стадиях заболевания, задолго до появления клинически значимой нефропатии. У детей с СД1 без признаков поражения почек уровень ЭТ-1 в плазме крови статистически значимо превышает показатели здоровых сверстников, тогда как концентрация NO снижена [12, 20, 58]. По мере прогрессирования диабетической нефропатии и нарастания стадий ХБП дисбаланс вазоактивных медиаторов усиливается: нарастает уровень ЭТ-1, снижается NO и соотношение NO/ЭТ-1, отражающее интегральное состояние эндотелия [4, 20, 58]. У пациентов с гиперfiltrацией — одним из наиболее ранних признаков диабетической нефропатии — определяется компенсаторная форма ЭД: уровень NO может быть повышен за счёт компенсаторной активации eNOS в ответ на усиленный почечный кровоток, однако соотношение NO/ЭТ-1 при этом уже снижено, что свидетельствует о сдвиге баланса вазоактивных медиаторов в сторону вазоконстрикции [61, 137, 138, 144]. Данная закономерность указывает на то, что соотношение NO/ЭТ-1 является более чувствительным маркером ЭД, чем изолированные значения каждого из показателей.

Естественное течение диабетической нефропатии включает в себя клубочковую гиперfiltrацию, прогрессирующую альбуминурию и устойчивое снижение рСКФ. При возникновении ЭД NO вызывает выраженную вазодилатацию приносящей артериолы, тогда как ЭТ-1 обуславливает вазоспазм выносящей артериолы. Возникшая локально внутриклубочковая гипертензия приводит к гиперfiltrации с увеличением рСКФ [34, 66, 86, 139]. Под воздействием повышенного давления на стенки капилляров, подоциты и мезангий

запускается профибротический ответ с участием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и фактора роста соединительной ткани (CTGF). По мере склерозирования части клубочков кровотока перераспределяется в оставшиеся жизнеспособные нефроны, вызывая дальнейшее повышение внутриклубочкового давления, замещение нефронов соединительной тканью с формированием гистологической картины узелкового или диффузного гломерулосклероза и последующим снижением рСКФ [12, 80, 138, 150, 165].

Гиперфльтрация у больных с СД была впервые описана Fiaschi в 1952 году и по сей день вызывает дискуссию: одни авторы рассматривают её как предвестник развития ДН и независимый предиктор прогрессирования ХБП [139, 150, 201], тогда как другие оспаривают её прогностическую значимость [8]. Пороговое значение рСКФ для диагностики гиперфльтрации варьирует в литературе от 125 до 140 мл/мин/1,73м² в зависимости от исследуемой популяции и применяемой расчётной формулы [112, 138, 179]. В 1983 году Bosch ввёл понятие «функционального почечного резерва» (ФПР) — способности почек увеличивать СКФ в ответ на острую нагрузку белком, аминокислотами или малыми дозами допамина [81]. Повышение СКФ после стимуляции свидетельствует о сохранном ФПР и наличии «молчащих» нефронов, тогда как отсутствие прироста СКФ указывает на то, что все нефроны функционируют на пределе своих возможностей [81, 134, 184]. По данным проспективных педиатрических исследований, гиперфльтрация у детей с СД1 ассоциирована с риском формирования микроальбуминурии в течение последующих 3–5 лет наблюдения в 40–66 % случаев, что определяет её значение как раннего маркера диабетического поражения почек, требующего активного мониторинга [8, 22, 51, 134].

На сегодняшний день получены убедительные данные о том, что ЭД при СД1 имеет системный характер и не ограничивается почечным сосудистым руслом. Повышение ЭТ-1 и снижение NO выявляются при исследовании как системного кровотока, так и в микроциркуляторном русле кожи, сетчатки и почек, что подтверждает единство патогенетических механизмов развития микрососудистых осложнений [21, 154]. Корреляции ЭТ-1 с уровнем гликированного гемоглобина,

дислипидемическими изменениями и маркерами хронического воспаления указывают на то, что гликемический контроль и метаболическая коррекция являются ключевыми инструментами предотвращения прогрессирования ЭД [2, 22, 82, 123, 124]. Таким образом, изучение маркеров ЭД — прежде всего ЭТ-1 и NO — у детей с СД1 позволяет не только оценить степень сосудистого повреждения на доклиническом этапе, но и определить их клиническое значение в качестве ранних предикторов прогрессирования диабетической болезни почек и формирования кардиоваскулярных осложнений.

1.3 Поражение тубулоинтерстициальной ткани почек при сахарном диабете 1 типа у детей

В последние годы в патогенезе диабетической нефропатии всё большее значение придаётся повреждению тубулоинтерстициальной ткани почек. Тубулоинтерстициальная дисфункция представляет собой структурно-функциональное нарушение канальцевого аппарата и окружающего его интерстиция, морфологическим исходом которого является тубулоинтерстициальный фиброз с прогрессирующим замещением функциональной ткани соединительной [12, 77, 146, 162]. 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 [12, 133, 194, 205]. Это подтверждается данными морфологических исследований, согласно которым у пациентов с СД1 нарастание тубулоинтерстициального фиброза тесно коррелирует со снижением рСКФ, тогда как корреляция со степенью гломерулярного поражения может оказываться слабее [96, 178]. По данным Tang J. и соавторов, тубулоинтерстициальные изменения при СД1 могут выявляться при биопсии почек у пациентов с нормоальбуминурией, что свидетельствует о том, что данный процесс начинается на доклинической стадии и

протекает скрытно вплоть до появления признаков снижения функции почек [140, 159].

Почки являются органом с высокой энергоёмкостью, уступая по потреблению кислорода только сердцу. Эта высокая потребность в кислороде необходима для поддержания адекватного уровня аденозинтрифосфата (АТФ), расходуемого на два ключевых процесса — фильтрацию плазмы в клубочках и канальцевую реабсорбцию натрия. Митохондрии являются основной органеллой, обеспечивающей энергетический метаболизм почек: примерно 90 % их энергетических потребностей покрывается за счёт окислительного фосфорилирования вне зависимости от состояния здоровья. В клетках проксимальных канальцев, отличающихся наиболее высокой метаболической активностью, основным субстратом для митохондриального окисления служат свободные жирные кислоты (СЖК), лактат и глутамин; глюкоза в физиологических условиях практически не утилизируется [99, 109, 163, 164]. Именно эта особенность определяет высокую уязвимость тубулярного аппарата к метаболическим нарушениям, характерным для сахарного диабета.

В условиях хронической гипергликемии развивается митохондриальная дисфункция тубулярного эпителия, реализующаяся через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, активация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы истощает запасы НАДФН и нарушает восстановление глутатиона — ключевого антиоксиданта клетки. Во-вторых, накопление конечных продуктов гликирования повреждает дыхательные комплексы митохондриальной цепи переноса электронов, снижая эффективность окислительного фосфорилирования. В-третьих, повышенная гиперреабсорбция глюкозы в проксимальных канальцах через транспортёры SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2 — натрий-глюкозо котранспортер 2) увеличивает потребление кислорода клетками канальцевого эпителия, усиливая их гипоксию. Совокупность этих процессов приводит к избыточной генерации активных форм кислорода (АФК), истощению АТФ и прогрессирующей дисфункции тубулярного эпителия — так называемой диабетической тубулопатии [147, 187, 192]. Принципиально

важно, что, по данным ряда исследований, митохондриальная дисфункция тубулярных клеток и манифестация диабетической тубулопатии предшествуют развитию протеинурии и гистологическим изменениям в клубочках, что делает маркеры тубулярного повреждения потенциально более ранними предикторами ДН по сравнению с альбуминурией [132, 163, 204, 205].

Для выявления повреждения канальцевого аппарата почек в настоящее время используется ряд биомаркеров, среди которых наибольшее клиническое значение приобрели нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин и печёночная форма белка, связывающего жирные кислоты. Оба маркера обнаруживаются в моче уже на ранних стадиях тубулярного повреждения, отражая различные патогенетические звенья: NGAL — реакцию на структурное повреждение эпителия, L-FABP — функциональную перегрузку и ишемический стресс канальцев [44, 111, 132, 193, 202].

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) — секреторный белок семейства липокалинов с молекулярной массой 25 кДа, впервые выделенный из активированных нейтрофилов. Основная физиологическая роль NGAL заключается в регуляции гомеостаза железа: он связывает железосодержащие молекулы — сидерофоры — и участвует в транспорте железа в клетки [145]. В почках NGAL в норме экспрессируется в эпителиальных клетках петли Генле и собирательных трубочек в минимальных количествах. При повреждении канальцевого эпителия — ишемическом, токсическом или воспалительном — его экспрессия многократно возрастает: регенерирующие тубулярные клетки синтезируют NGAL в качестве фактора выживания, поскольку он активирует пути, препятствующие апоптозу, и способствует превращению мезенхимальных клеток в эпителиальные для восстановления целостности канальцев. Концентрации NGAL в плазме и моче в норме крайне низки, однако после острого повреждения почек или при прогрессировании ХБП нарастают значительно — нередко опережая повышение сывороточного креатинина на 24–48 часов, что обусловило интерес к нему как к раннему маркеру почечного повреждения [41, 108, 132, 145].

В педиатрической практике NGAL первоначально изучался преимущественно как маркер острого почечного повреждения и воспалительных заболеваний почек. В 2012 году Вялкова А. А. и соавторы рассматривали NGAL как маркер поражения почек при врождённых рефлюкс-нефропатиях и пиелонефритах у детей [78, 79]. В работе Попыховой Э. А. и соавторов в 2021 году была доказана прямая взаимосвязь между уровнем NGAL, снижением СКФ и выраженностью микроальбуминурии у взрослых с диабетической нефропатией при СД2 [61]. Данные о роли NGAL при СД1 у детей немногочисленны: в ряде исследований показано, что уровень NGAL в моче возрастает по мере нарастания стадий ХБП, коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина и является независимым предиктором прогрессирования нефропатии [44, 168, 204]. Вместе с тем на уровень NGAL существенное влияние оказывают возраст, пол и инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей, что требует учёта этих факторов при интерпретации результатов в педиатрической практике [18, 53, 126, 193].

Белок, связывающий жирные кислоты, печёночная форма (L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein), — внутриклеточный транспортный белок с молекулярной массой около 14 кДа, впервые обнаруженный Oskper и соавторами в 1970-х годах в цитозоле слизистой оболочки кишечника при изучении метаболизма жирных кислот у крыс [90]. В последующем FABP были обнаружены во многих тканях человека, включая печень, миокард, кишечник, жировую ткань, мышцы и почки. В почках L-FABP экспрессируется преимущественно в извитых и прямых частях проксимальных канальцев, где он выполняет две ключевые функции [19]. Во-первых, он связывает СЖК, поступающие в клетку, и транспортирует их к митохондриям и пероксисомам, обеспечивая их «топливом» для работы реабсорбционных транспортёров. Во-вторых, при ишемии или воздействии токсинов L-FABP связывает продукты перекисного окисления липидов и АФК, транспортируя их к местам нейтрализации и тем самым защищая клеточные мембраны и органеллы от окислительного разрушения [19, 110, 126, 188]. Таким образом, в отличие от NGAL, отражающего структурное повреждение

эпителия, L-FABP является маркером функциональной перегрузки и оксидативного стресса канальцев, нередко предшествующего морфологически верифицируемому повреждению.

В мировой литературе L-FABP активно исследуется как ранний маркер поражения почек при СД. В работах Кузьмина О. Б. и Жежа В. В. (2017) обнаружено повышение уровня L-FABP у взрослых пациентов с ХБП при СД1 и СД2 [19]. Независимое от протеинурии и альбуминурии повышение L-FABP было также отмечено Пленкиной Л. В. (2020) при анкилозирующем спондилоартрите без нефропатии, что указывает на то, что данный маркер отражает тубулярный стресс вне зависимости от характера основного заболевания [57]. В крупном международном исследовании Papadopoulou-Marketou N. и соавторов (2017) изучение L-FABP у детей и взрослых с СД1 показало, что его уровень значимо нарастает по мере увеличения длительности заболевания, не зависит от уровня протеинурии и микроальбуминурии, а у детей является предиктором последующего снижения рСКФ [101]. Аналогичные результаты были получены ранее в работе Katsarou и соавторов (2017): L-FABP повышался у детей с СД1 уже при отсутствии альбуминурии, опережая появление стандартных маркеров нефропатии [176].

Сравнительный анализ диагностических возможностей NGAL и L-FABP при диабетической нефропатии у детей выявляет принципиальные различия в их патогенетическом значении. NGAL отражает состоявшееся структурное повреждение канальцевого эпителия и наиболее информативен при сформированной нефропатии с нарастанием стадий ХБП; его уровень тесно коррелирует с выраженностью альбуминурии и степенью снижения рСКФ. L-FABP, напротив, повышается уже на стадии функциональной перегрузки и ишемического стресса тубулярного эпителия — до появления морфологически верифицируемого повреждения и до нарастания альбуминурии, что делает его потенциально более ранним биомаркером [19, 100, 101, 111, 193]. В этом смысле NGAL и L-FABP не являются взаимозаменяемыми, а дополняют друг друга, перекрывая разные диагностические направления в развитии диабетической

нефропатии: L-FABP — доклиническое, NGAL — клинически значимое. Совместное использование обоих маркеров, по данным ряда авторов, позволяет повысить диагностическую точность в выявлении раннего поражения почек при СД1 по сравнению с их изолированным применением [19, 100, 132, 204].

Таким образом, анализ доступной литературы демонстрирует клиническую значимость маркеров тубулоинтерстициального повреждения и обосновывает необходимость их комплексного изучения у детей с СД1. Несмотря на накопленный в мировой литературе опыт, данные о роли NGAL и L-FABP именно в педиатрической популяции при СД1 остаются немногочисленными и нередко противоречивыми, что определяет актуальность проведения комплексных исследований с анализом их взаимосвязи с маркерами эндотелиальной дисфункции и состоянием сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов.

1.4 Изменения сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 1 типа

Совместно с хронической гипергликемией и ЭД важную роль в формировании и прогрессировании сосудистых осложнений при СД1 играет дислипидемия — патологическое состояние, патогенетически неразрывно связанное с нарушением углеводного обмена. При дефиците инсулина нарушается активность липопротеинлипазы, что приводит к снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с избыточным накоплением триглицеридов в плазме крови. Одновременно в печени усиливается синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) вследствие повышенного поступления свободных жирных кислот из жировой ткани. В работах Шестаковой М.В. и соавторов показано, что у 40-50 % пациентов с сахарным диабетом наблюдается атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП на фоне снижения апопротеина А-1 и ЛПВП [89, 131, 170]. Таким образом, дислипидемия и гипергликемия взаимно усиливают друг друга, формируя

порочный круг метаболических нарушений, лежащих в основе диабетической ангиопатии.

Ключевым патогенетическим механизмом, связывающим дислипидемию и гипергликемию с повреждением сосудистой стенки, является неферментативное гликирование липопротеидов. Гликирование ЛПНП приводит к структурной модификации апопротеина В-100, нарушает распознавание ЛПНП рецепторами клеток и замедляет их клиренс из кровотока. Модифицированные гликированные ЛПНП приобретают повышенную склонность к окислению и захвату макрофагами сосудистой стенки, минуя нормальный рецепторный путь. Это запускает так называемый холестериновый каскад: окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами → формируются пенистые клетки → происходит накопление холестерина в субэндотелиальном пространстве → инициируется атеросклеротический процесс. При этом хроническая гипергликемия дополнительно ускоряет окисление ЛПНП через активацию окислительного стресса и накопление конечных продуктов гликирования, создавая условия для ещё более интенсивного поглощения модифицированных липопротеидов клетками сосудистой стенки [66, 141, 155, 161].

Параллельно с холестериновым каскадом при сахарном диабете 1 типа развивается феномен липотоксичности — патологического накопления липидных метаболитов в нежировых тканях, в первую очередь в эндотелии, почках и миокарде. Основными медиаторами липотоксичности являются свободные жирные кислоты, церамиды и диацилглицерол. Повышенный уровень СЖК в условиях инсулинодефицита стимулирует синтез церамидов — биологически активных сфинголипидов, которые активируют митохондриальный путь апоптоза эндотелиальных клеток, подавляют синтез оксида азота через инактивацию эндотелиальной NO-синтазы и усиливают экспрессию молекул клеточной адгезии — ICAM-1 и VCAM-1 — способствуя адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. Диацилглицерол в свою очередь активирует протеинкиназу C, которая усиливает продукцию эндотелина-1 и нарушает передачу инсулинового сигнала в

эндотелиоцитах, замыкая патогенетическую связь между липотоксичностью и эндотелиальной дисфункцией [170, 181, 189].

Снижение биодоступности NO на фоне дислипидемии и липотоксичности происходит по трём взаимосвязанным механизмам: инактивации eNOS церамидами и КППГ; конкурентному ингибированию eNOS асимметричным диметиларгинином, уровень которого возрастает при атерогенной дислипидемии; ускоренной инактивации NO супероксид-анионом, который продуцируется при окислении ЛПНП. В результате нарушается эндотелийзависимая вазодилатация, усиливается адгезия тромбоцитов и лейкоцитов, активируется субэндотелиальное воспаление. Одновременно нарастает продукция эндотелина-1, приводящая к стойкой вазоконстрикции, повышению проницаемости сосудистой стенки и инфильтрации субэндотелиального пространства липидными частицами. Таким образом, дислипидемия замыкает и усиливает уже существующую при СД1 эндотелиальную дисфункцию, формируя единый патогенетический каскад сосудистого повреждения [141, 155, 161].

Одним из важных дополнительных факторов, участвующих в повреждении сосудистой стенки при СД1, выступает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Избыточная продукция ангиотензина II сопровождается развитием окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и усиленным выбросом цитокинов. Альдостерон, воздействуя на минералокортикоидные рецепторы, локализованные во внутреннем и среднем слоях сосудистой стенки, индуцирует хроническое воспаление, следствием которого становятся изменения со стороны эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [84, 196]. Совокупное действие перечисленных факторов — гипергликемии, дислипидемии, липотоксичности и активации РААС — приводит к ремоделированию сосудистой стенки, под которым понимают структурно-функциональную перестройку сосуда, проявляющуюся гиперплазией интимы, утолщением и истончением меди, а также фиброзом адвентиции [45, 113, 181, 199, 206]. При СД1 в структуре сосудистой стенки изменяется соотношение эластических и коллагеновых волокон со сдвигом в сторону последних; помимо

этого, конечные продукты гликирования образуют поперечные сшивки с коллагеном, что дополнительно повышает жёсткость сосудистой стенки. Нарастание сосудистой жёсткости запускает последовательную цепь структурно-функциональных изменений со стороны сердца: повышение жёсткости сосудистой стенки → увеличение скорости распространения пульсовой волны → рост постнагрузки на миокард → гипертрофия миокарда левого желудочка, сопровождающаяся микроциркуляторными нарушениями [95].

Структурные изменения при дислипидемии и гипергликемии обусловлены пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток из меди в интиму под воздействием тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и TGF- β , а также повышенным синтезом компонентов внеклеточного матрикса — коллагена I и III типов, фибронектина — и снижением активности матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию избыточного матрикса [45, 142, 160, 173]. Морфологически эти изменения представлены как утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии — наиболее широко применяемого неинвазивного маркера раннего атеросклероза и сосудистого ремоделирования [74]. Утолщение ТКИМ определяется при превышении ее выше 75 перцентиля, который зависит от возраста, пола, роста, и этнической принадлежности ребенка [75, 153]. Наиболее часто проводится измерение ТКИМ общих сонных артерий, так как эти сосуды отражают интегральное состояние сосудистой стенки всего организма. Представленные в литературе данные свидетельствуют о том, что ТКИМ ОСА значительно отличается у детей с СД1 по сравнению с их здоровыми сверстниками и коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина, длительностью заболевания и выраженностью дислипидемии [63, 93, 105, 107, 122, 190].

Наряду с изменениями сосудистой стенки при сахарном диабете 1 типа у детей формируются структурно-функциональные изменения сердца, объединяемые в понятие «диабетическая кардиомиопатия». Диабетическая кардиомиопатия представляет собой специфическое поражение миокарда, не связанное с ишемической болезнью сердца, клапанными пороками или артериальной гипертензией и обусловленное непосредственным повреждающим

действием хронической гипергликемии на кардиомиоциты [70, 115, 116]. Патогенез диабетической кардиомиопатии включает несколько взаимосвязанных механизмов: метаболический сдвиг в сторону преимущественного окисления СЖК с формированием липотоксичности миокарда; накопление КПП приводит к нарастанию жёсткости кардиомиоцитов с нарушением диастолы левого желудочка; активация локальной РААС с индукцией интерстициального фиброза; митохондриальная дисфункция с усилением продукции АФК и апоптозом кардиомиоцитов; нарушение регуляции внутриклеточного кальция, приводящее к нарушению диастолы [13, 115, 143]. Перечисленные механизмы запускаются задолго до появления клинических симптомов, что определяет значимость инструментальных методов ранней диагностики поражения сердца у детей с СД1.

Одним из ранних доклинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 1 типа является феномен «избыточного сердца». Он определяется как компенсаторная реакция миокарда, характеризующаяся увеличением конечно-диастолического объёма и ударного объёма левого желудочка на фоне гиперкинетического типа кровообращения при сохранной либо повышенной фракции выброса (свыше 60-65 %). Данный феномен верифицируется уже на доклинической стадии диабетической кардиомиопатии, что определяет его значение как раннего инструментального признака вовлечения сердечно-сосудистой системы в патологический процесс [91, 115, 177]. Благодаря этому сердце в условиях гипергликемии может адаптироваться к гиперволемии, ранней автономной дисфункции и избыточному сердечному выбросу. По мере прогрессирования заболевания компенсаторные ресурсы истощаются, и на первый план выходит диастолическая дисфункция левого желудочка — нарушение его расслабления при сохранённой систолической функции. По данным ряда авторов, диастолическая дисфункция выявляется у 20-40 % детей с СД1 при длительности заболевания более 5 лет и является первым структурным признаком диабетической кардиомиопатии, предшествующим систолической дисфункции [26, 70]. В дальнейшем развивается гипертрофия миокарда, что свидетельствует о переходе к дезадаптивному ремоделированию [47, 104].

Индекс массы миокарда левого желудочка с поправкой на площадь поверхности тела или рост позволяет нивелировать влияние антропометрических различий между пациентами педиатрического профиля. В ряде педиатрических исследований показано, что индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у детей с СД1 и признаками поражения почек значительно превышает таковой у детей с СД1 без нефропатии и у здоровых сверстников, что подтверждает взаимосвязь кардиального ремоделирования с тяжестью почечного повреждения [56, 62, 73, 104]. Это соответствует концепции кардиоренального синдрома, предполагающей, что диабетическая нефропатия является мощным независимым фактором, ускоряющим поражение сердца через механизмы задержки жидкости, активации РААС, нарастания анемии и хронического воспаления [27, 31, 49, 66].

Выявление ранних структурно-функциональных изменений сердца у детей с СД1 возможно с помощью стандартной двухмерной эхокардиографии в М-режиме с определением размеров полостей сердца, толщины стенок левого желудочка, фракции выброса и показателей диастолической функции — отношения пиков Е/А трансмитрального потока и тканевой доплерографии. Нормативные значения эхокардиографических показателей у детей определяются в соответствии с рекомендациями Feigenbaum Н. (2005) с учётом площади поверхности тела и возраста пациента, что позволяет избежать ошибок интерпретации, обусловленных антропометрической неоднородностью педиатрических когорт [130]. Таким образом, включение эхокардиографии в обследование детей с СД1 наряду с оценкой ТКИМ ОСА, маркеров эндотелиальной дисфункции и тубулоинтерстициального повреждения является обоснованным и важным для своевременного выявления кардиоваскулярных осложнений на доклинической стадии.

Атеросклероз в педиатрической практике часто протекает бессимптомно, при этом в сосудистой стенке уже происходят функциональные и морфологические изменения. В совокупности с формирующимися микрососудистыми осложнениями — прежде всего диабетической нефропатией — поражение сосудистой стенки усугубляет состояние сердечно-сосудистой системы, создавая

состояние «кардиоренального континуума». Этот термин был предложен Смирновым А. В. и соавторами в 2005 году для определения взаимовлияния заболеваний почек и сердца [27, 46, 66, 69]. Между хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми осложнениями существует четкая патогенетическая взаимосвязь, обусловленная непосредственным влиянием этих систем друг на друга, а ХБП является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [27, 46, 49, 66, 67, 69]. В связи с этим комплексное лабораторно-инструментальное обследование детей с СД1 с определением ТКИМ ОСа в сочетании с маркерами ЭД и тубулоинтерстициального повреждения почек является необходимым условием для раннего выявления макро- и микрососудистых осложнений и своевременного начала терапии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, набор пациентов был выполнен в эндокринологическом отделении ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (главный врач — к.м.н. Зиятдинов А.И.). Протокол работы получил одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (председатель — д.м.н., профессор Гурылёва М.Э.).

2.1 Дизайн исследования

В период с 2021 по 2025 год в исследование были включены 87 пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ».

Критерия включения пациентов в основную группу:

- возраст детей от 5 до 17 лет,
- наличие подтвержденного диагноза «Сахарный диабет 1 типа»,
- наличие информационного добровольного согласия пациентов и/или родителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие других системных заболеваний (сахарный диабет 2 типа, сахарный диабет типа MODY, ювенильный идиопатический артрит, наследственные заболевания обмена, воспалительные заболевания кишечника, ожирение),
- наличие анамнестических данных о заболеваниях почек, сахарном диабете 2 типа, сахарном диабете типа MODY у ближайших родственников,
- наличие ХБП 5 стадии и проведение заместительной почечной терапии,
- наличие острого заболевания и/или обострение хронических заболеваний.

В зависимости от наличия или отсутствия признаков поражения почек все обследованные пациенты были разделены на две группы. Группу 1 составили 40 детей с СД1 и признаками поражения почек — снижением рСКФ менее 90

мл/мин/1,73м², протеинурией, микроальбуминурией более 20 мг/л, структурными изменениями почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (повышение эхогенности паренхимы, увеличение размеров почек, обеднение периферического кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК)) либо измененной рСКФ по типу гиперфльтрации (>140 мл/мин/1,73м²) в течении 3 месяцев. Группу 2 составили 47 детей с СД1 без признаков поражения почек (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

Развернутая клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в отдельной главе работы.

В группу контроля вошли 33 условно здоровых ребёнка, сопоставимых с обследованными по возрасту и полу: на момент включения в исследование у них отсутствовали жалобы и объективные признаки патологии мочевой системы, хронические заболевания и проявления острых состояний, а в семейном анамнезе не было указаний на сахарный диабет или заболевания почек.

На протяжении последующих двух лет пациенты Группы 2 и дети с гиперфльтрацией из Группы 1 находились под динамическим наблюдением с целью выявления признаков поражения почек (снижение рСКФ менее 90

мл/мин/1,73м², протеинурия, микроальбуминурия). По своему дизайну настоящая работа представляет собой проспективное когортное исследование с исходным поперечным срезом (baseline cross-sectional analysis within a prospective cohort study).

2.2 Методы исследования

Обследование детей с СД1 включало как общеклинические, так и специальные методы: определение маркеров эндотелиальной дисфункции, оценку маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек, а также ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и сердца.

2.2.1 Общеклинические обследования больных

В рамках общеклинического обследования проводился сбор анамнестических данных, включавший сведения об отягощённой наследственности по сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы, почек и сердечно-сосудистой системы как у самого ребёнка, так и у его ближайших родственников, а также информацию о сроках дебюта и длительности заболевания, уровне гликемического контроля, наличии осложнений основного заболевания, перенесённых сопутствующих состояниях и проводимой терапии. Объективное обследование включало анализ предъявляемых жалоб, оценку выраженности симптомов гипергликемии, а также признаков гипогликемии, кетоацидоза и интоксикации. Антропометрическое исследование предусматривало измерение массы и длины тела с последующим расчётом площади поверхности тела по формуле Mogensen (1987 г.), а также измерение уровня артериального давления; дополнительно все дети были осмотрены неврологом и офтальмологом.

Лабораторное обследование включало проведение общего анализа крови и мочи, исследование гликемического профиля, определение уровня гликированного

гемоглобина, биохимический анализ крови с оценкой липидного спектра, исследование кислотно-основного состояния крови, а также анализ мочи на микроальбуминурию.

Оценка функционального состояния почек осуществлялась по скорости клубочковой фильтрации: как по клиренсу эндогенного креатинина с пересчётом на стандартную площадь поверхности тела (проба Реберга), так и путём расчёта рСКФ по прикроватной формуле Шварца-Леона. Концентрационная способность почек изучалась с помощью пробы Зимницкого; функциональное состояние проксимальных канальцев оценивалось по уровню экскреции белка в разовой порции мочи и проценту реабсорбции воды, а дистальных канальцев — по показателю рН мочи. Определение микроальбуминурии проводилось с использованием тест-системы «Micral-Test» (Roche, Швейцария). Все лабораторные исследования выполнялись на базе клинической лаборатории ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (заведующая лабораторией — Солоненко А.П.).

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликированного гемоглобина, определяемому на анализаторе D-10 (Bio-Rad, Соединенные Штаты Америки (США)). Удовлетворительным считался уровень контроля гликемии при значении HbA1c менее 7 %; состояние субкомпенсации соответствовало диапазону 7,1-8,5 %, хроническая декомпенсация — диапазону 8,6-11,8 %, а значения свыше 11,9 % расценивались как выраженная декомпенсация углеводного обмена.

Среди инструментальных методов визуализации применялись ультразвуковое исследование почек, офтальмоскопия и электромиография, использовавшиеся для выявления и оценки степени выраженности микрососудистых осложнений сахарного диабета — диабетической нефропатии, ретинопатии и полинейропатии.

2.2.2 Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции

Кровь для специфических методов исследования брали из кубитальной вены утром, натощак, в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой в количестве 3 мл, доставляли в Центральную научно-исследовательскую лабораторию ФБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в течение 30 минут после забора. Образцы центрифугировались в течение 15 минут с ускорением 1000 об/мин при температуре 5 °С. Полученная плазма в дальнейшем замораживалась при -80 °С.

Концентрации эндотелина-1 в плазме крови определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA (набор реактивов ELISA Kit Cloud-Clone, КНР). Замороженные образцы и компоненты набора помещались в комнатные условия (22-24 °С) до проведения анализа. Параллельно готовились 5 пробирок со стандартом с разведением 500; 166.67, 55.56, 18.52, 6.17 пг/мл и пробирка с растворителем, равная 0 пг/мл. В дальнейшем проводился анализ на стрипах, согласно инструкции с использованием детектирующих реагентов А и В, промывающего раствора и ТМБ. Затем планшет помещался в ридер (иммуноферментная роботизированная система BioTek) и проводились измерения на длине волны 450 нм, расчет результатов велся встроенным программным обеспечением CurveExpert в лаборатории ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ» (зав. лабораторией – Хуснутдинова Г.Р.).

Концентрации NO в плазме крови определялись методом микропланшетного ридера (набор реактивов Assay Kit Cloud-Clone, КНР). Замороженные образцы и компоненты набора помещались в комнатные условия (22-24 °С) до проведения анализа. Параллельно с этим готовился проявитель R3: R4: R5=2:1:1, стандарт нитрата натрия 2 ммоль/л разводился дистиллированной водой в соотношениях, рекомендованных инструкцией, с получением следующих концентраций: 0.05, 0.025, 0.02, 0.0125, 0.00625 и 0.003125 ммоль/л раствора. После согревания в 100 мкл плазмы добавлялось 200 мкл Реагента 1 и 100 мкл реагента 2, выдерживалось 10 минут и центрифугировалось при 3500 об/мин в течение 15 минут, затем 160 мкл супернитрата изымалось для анализа оптической плотности

при 550 нм, расчет результатов велся встроенным программным обеспечением CurveExpert в лаборатории ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ» (зав. лабораторией – Хуснутдинова Г.Р.).

2.2.3 Исследование маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек в моче

Мочу для специфических методов исследования собирали в асептических условиях в утреннее время (середину струи первой утренней мочи) непосредственно в стерильный контейнер, в количестве 15-20 мл, доставляли в Центральную научно-исследовательскую лабораторию ФБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в течение 30 минут после сбора. Образцы центрифугировались в течение 5 минут с ускорением 1000 об/мин при температуре 10 °С для удаления твердых частиц, затем переливались в эпиндорфы и замораживались при -20 °С.

Концентрации NGAL и L-FABP в моче определялись методом ИФА ELISA (набор реактивов ELISA Kit Cloud-Clone, КНР), по своей методике определение показателей являются идентичным. Замороженные образцы и компоненты набора помещались в комнатные условия (22-24 °С) до проведения анализа. Параллельно готовились 1 пробирок со стандартом с разведением 100; 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 нг/мл и пробирка с растворителем, равная 0 нг/мл. В дальнейшем проводился анализ на стрипах, согласно инструкции, с использованием детектирующего реагента А и В, промывающего раствора и ТМБ. Затем планшет помещался в ридер (иммуноферментная роботизированная система BioTek) и проводились измерения на длине волны 450 нм, расчет результатов велся встроенным программным обеспечением CurveExpert в лаборатории ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ» (зав. лабораторией – Хуснутдинова Г.Р.).

2.2.4 Исследование сердечно-сосудистой системы

Липидный профиль — общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП и индекс атерогенности — определяли в сыворотке крови с помощью набора реактивов F. Hoffmann-La Roche (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Дислипидемию констатировали при уровне общего холестерина выше 5,2 ммоль/л, ЛПНП выше 2,6 ммоль/л, триглицеридов выше 1,7 ммоль/л и индексе атерогенности выше 3,5.

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) выполнялось части участников на аппарате Philips Affiniti 70 (США) секторным датчиком S5-1 по стандартной методике с оценкой размеров левого предсердия (ЛП), конечного диастолического (КДР) и конечного систолического (КСР) размеров левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). На основании этих данных рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка, индекс относительной толщины стенки (ИОТС) и фракция выброса (ФВ, %).

Расчёт ММЛЖ (в граммах) выполнялся по формуле Devereux R. (1986), рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом (ASE) [55]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \quad (1)$$

ИММЛЖ определялся по формулам:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{рост}^{2,7} \quad (2)$$

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{поверхность тела} \quad (3)$$

Расчет ИОТС левого желудочка проводился по формуле:

$$\text{ИОТС} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР} \quad (4)$$

Критерием гипертрофии миокарда левого желудочка считалось превышение индекса ММЛЖ/м^{2,7} значений 47,58 г/м^{2,7} у мальчиков и 44,38 г/м^{2,7} у девочек, что соответствует 99-му перцентилю распределения показателя [38, 149, 158, 172].

У обследованных детей проводили измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии с использованием ультразвукового сканера HD11XE

(Philips, США) и линейного датчика (3–12 МГц). После наложения электродов электрокардиографического-модуля ребёнку в положении лёжа на спине с головой, слегка повернутой в сторону, противоположную исследуемой артерии, в В-режиме визуализировали дистальный сегмент общей сонной артерии (примерно на 1,5–2,0 см проксимальнее бифуркации) в продольном сканировании; измерение ТКИМ ОСА выполняли по задней стенке артерии. Оценку ТКИМ ОСА проводили с обеих сторон в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения QApps, используя референсные значения Doyon A. с соавт. [148].

2.2.5 Описание методов статистического анализа

Обработка результатов диссертационного исследования проводилась с привлечением параметрических и непараметрических статистических методов; конкретный метод выбирался исходя из типа распределения анализируемого количественного признака. Первичная систематизация данных и построение графиков осуществлялись средствами Microsoft Excel 2016, тогда как непосредственно статистические расчёты выполнялись в среде IBM SPSS Statistics 26.

Характер распределения количественных показателей проверялся на нормальность: при численности выборки менее 50 наблюдений применялся критерий Шапиро-Уилка, при большей численности — критерий Колмогорова-Смирнова. Для признаков с нормальным распределением рассчитывались среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и 95 %-й доверительный интервал; в случае отклонения от нормального распределения данные описывались медианой (Me) и межквартильным размахом (IQR). Качественные (категориальные) признаки описывались через абсолютные и относительные (%) частоты.

Сопоставление двух независимых выборок по нормально распределённому количественному показателю при однородности дисперсий выполнялось с

помощью t-критерия Стьюдента, а в случаях, когда распределение отклонялось от нормального, — с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Чтобы оценить, насколько тот или иной фактор влияет на разброс изучаемых показателей, и отделить это влияние от случайной вариабельности, обусловленной небольшим объёмом выборок, применялся однофакторный дисперсионный анализ (F-критерий Фишера); в случае обнаружения статистически значимых различий между группами дальнейшие попарные сопоставления выполнялись по критерию Шеффе.

Для сопоставления трёх и более независимых групп по нормально распределённому показателю использовался однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными попарными сравнениями по методу Тьюки (при условии равенства дисперсий); если же распределение отклонялось от нормального, применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, а попарные сравнения выполнялись по критерию Данна с поправкой Холма на множественность тестирования.

Оценку различий относительных частот в многопольных таблицах сопряжённости проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), а при малых ожидаемых частотах — точного критерия Фишера.

Силу и направленность связи между двумя количественными признаками определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона — если оба признака имели нормальное распределение, — либо коэффициента ранговой корреляции Спирмена — в противном случае; полученные значения коэффициента Спирмена трактовались согласно шкале Чеддока.

Зависимость количественного показателя от набора предикторов моделировалась методом линейной регрессии, а вероятность наступления бинарного события — методом логистической регрессии; долю дисперсии зависимой переменной, объясняемую построенной моделью, характеризовали с помощью коэффициента детерминации Найджелкерка (R^2).

С целью классификации наблюдений и определения предикторов, максимально способствующих разделению заранее заданных групп, использовался

линейный дискриминантный анализ, в рамках которого строились дискриминантные функции, обеспечивающие наибольшее соотношение межгрупповой и внутригрупповой дисперсии. Вклад каждой переменной оценивался по стандартизированным и структурным коэффициентам, значимость полученных функций проверялась по статистике лямбда Уилкса, а точность классификации — с помощью матрицы классификации и процедуры перекрёстной проверки.

Информативность количественных показателей как предикторов прогнозируемого исхода анализировалась методом построения ROC-кривых, а оптимальную точку разделения (cut-off) выбирали по максимальному значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Всего в исследование было включено 120 детей: основную группу составили 87 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, группу контроля — 33 условно здоровых ребёнка. По половому составу основная группа включала 46 мальчиков (52,9 %) и 41 девочку (47,1 %), контрольная — 14 мальчиков (42,4 %) и 19 девочек (57,6 %) (Таблица 3.1); статистически значимых различий половой структуры групп по критерию χ^2 Пирсона не выявлено ($p=0,396$).

Медиана возраста пациентов основной группы составила 12 [9–15] лет, контрольной — 13 [8–15] лет; статистически значимых возрастных различий между группами по критерию Манна-Уитни не установлено ($p=0,561$) (Таблица 3.1). Таким образом, обследованные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 3.1 – Распределение основной и контрольной групп по полу и возрасту

	Исследуемые группы		p
	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=33)	
Пол м/ж, n (%)	46 (52,9 %)/41 (47,1 %)	14 (42,4 %)/ 19 (57,6 %)	0,396
Возраст, лет, Me [IQR]	12 [9–15]	13 [8–15]	0,561

В зависимости от наличия или отсутствия признаков поражения почек все дети болеющие СД1 были разделены на две группы. Группу 1 составили 40 детей с признаками почечного поражения (46 %) — снижение рСКФ менее 90 мл/мин/1,73м², протеинурия, микроальбуминурия (МАУ) более 20 мг/л, структурные изменения почек по УЗИ (повышение эхогенности паренхимы, увеличение размеров почек, обеднение периферического кровотока при ЦДК) либо гиперфльтрация (рСКФ >140 мл/мин/1,73м²) (Таблица 3.2). Группу 2 составили 47 детей болеющих СД1 без признаков поражения почек (54 %).

Таблица 3.2 – Характеристика лабораторно-инструментальных методов исследования пациентов Группы 1

Признаки	Количество пациентов	Содержание, %
рСКФ <90 мл/мин/1,73м ²	9	22,5
МАУ	2	5
Протеинурия	4	10
Изменения по данным УЗИ	6	15
Гиперфилтрация	8	20
Несколько признаков	11	27,5

По половому составу Группа 1 характеризовалась равным соотношением мальчиков и девочек – по 50 % (n=20), в Группе 2 доли составили 51,1 % (n=24) и 48,9 % (n=23) соответственно; статистически значимых различий половой структуры групп по критерию χ^2 Пирсона не выявлено (p=0,861).

Медиана возраста пациентов Группы 1 составила 14 [11–16,5] лет, а у Группы 2 – 12 [8,5–15] лет; различия групп по критерию Манна-Уитни оказались статистически незначимыми (p=0,141). В структуре Группы 1 преобладали подростки 15 –17 лет (45 %), тогда как в Группе 2 наибольшую долю составили дети 10 –15 лет (40,4 %). Распределение пациентов по возрастным подгруппам представлено в Таблице 3.3; значимых различий по критерию χ^2 Пирсона не выявлено (p=0,237).

Таблица 3.3 – Распределение исследуемых детей по возрастным группам

Возраст пациентов, полных лет	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=47)	
	абс.	%	абс.	%
5-10	10	25	16	24,1
10-15	12	30	19	40,4
15-17	18	45	12	25,5

Длительность заболевания сахарным диабетом 1 типа в Группе 1 составила 3 [1-7] года и 2 [0,165-5] года в Группе 2 (различия по критерию Манна-Уитни

статистически незначимы, $p=0,115$). Вместе с тем среди детей со стажем заболевания более 5 лет длительность СД1 в Группе 1 (8 [7–11] лет) оказалась значимо выше, чем в Группе 2 (7 [6–8] лет) ($p=0,04$) (Рисунок 3.1).

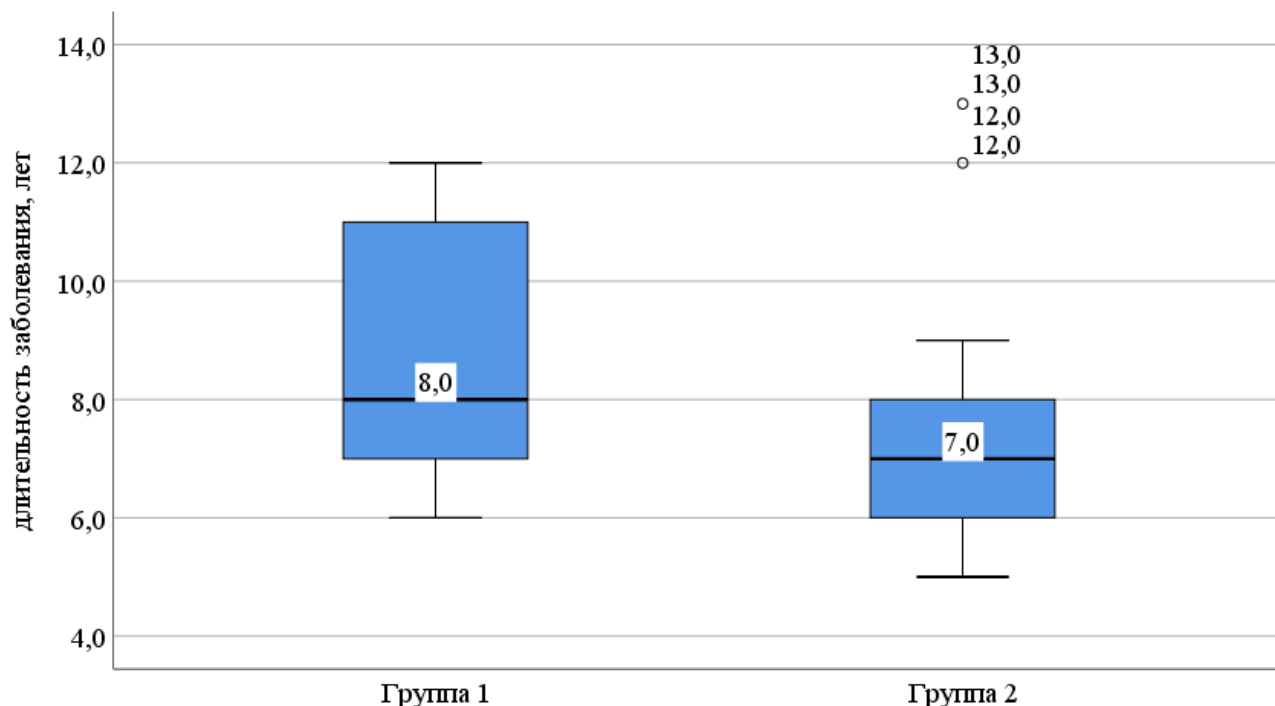


Рисунок 3.1 – Сравнение длительности заболевания в Группях 1 и 2 у детей с длительностью сахарного диабета 1 типа более 5 лет

Результаты оценки углеводного обмена показали, что медиана уровня гликированного гемоглобина составила 9,5 [7,15-11,95] % в Группе 1 и 8,7 [7,3-11,7] % в Группе 2. Различия сравниваемых групп по уровню гликированного гемоглобина, оцененные с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически не значимы ($p=0,531$). Вместе с тем при анализе уровня компенсации углеводного обмена состояние компенсации/субкомпенсации ($HbA1C < 8,5$ %) отмечалось у 14 (35 %) детей из Группы 1 и у 23 (48,9 %) детей из Группы 2. Состояние хронической декомпенсации ($HbA1C 8,6-11,8$ %) отмечено у 40 % ($n=16$) детей в Группе 1 и 29,8 % ($n=14$) детей в Группе 2, выраженная декомпенсация ($HbA1C > 11,9$ %) встречалась в 25 % ($n=10$) и 21,5 ($n=10$) случаях соответственно. Распределение больных по уровню компенсации углеводного обмена показано на Рисунке 3.2;

различия между группами по критерию χ^2 Пирсона оказались статистически значимыми ($p=0,047$).

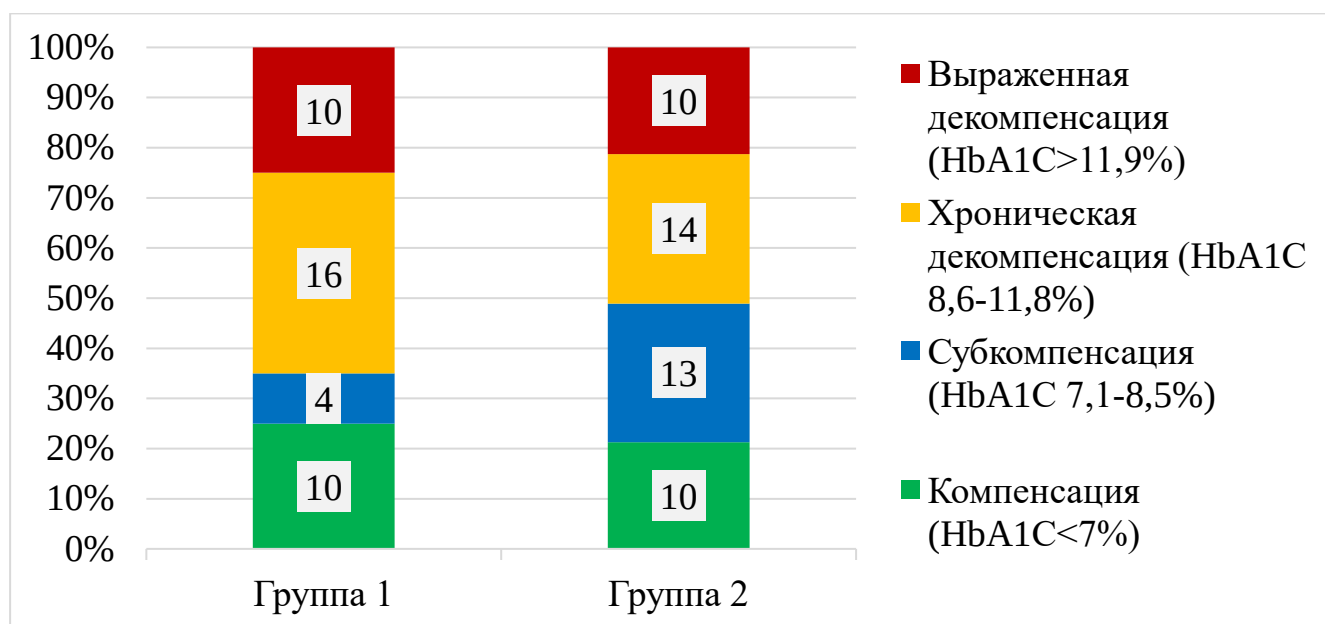


Рисунок 3.2 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии

При оценке липидного профиля выявлено, что дислипидемия встречалась в Группе 1 и Группе 2 в 42,5 % ($n=17$) и 31,9 % ($n=15$) случаев, соответственно, различия сравниваемых групп оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона и были статистически не значимы ($p=0,213$). Уровень холестерина в Группе 1 составил 4,28 [3,67-5,06] ммоль/л, а в Группе 2 – 3,14 [2,26-4,03] ммоль/л; уровень липопротеидов низкой плотности был 2,36 [2,04-2,96] ммоль/л в Группе 1 и 1,73 [1,63-2,37] ммоль/л в Группе 2; уровень липопротеидов высокой плотности в Группе 1 составил 1,87 [1,63-2,7] ммоль/л и 2,36 [2,04-2,96] ммоль/л в Группе 2; уровень триглицеридов в Группе 1 и Группе 2 составили 0,89 [0,77-1,19] ммоль/л и 0,86 [0,7-1,09] ммоль/л, соответственно; индекс атерогенности в Группе 1 составил 2,13 [1,34-2,82] и 1,55 [1,4-2,35] в Группе 2. Различия в группах были оценены с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и были статистически не значимы ($p>0,05$).

Специфические осложнения сахарного диабета в Группе 1 и Группе 2 включали диабетическую ретинопатию и нейропатию. Диабетическая ретинопатия встречалась в 62,5 % (n=25) случаев в Группе 1 и в 21,3 % (n=10) случаев в Группе 2, а диабетическая нейропатия встречалась в 32,5 % (n=13) и 19,1 % (n=9) случаев соответственно. При определении макрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа системы были выявлены артериальная гипертензия и хроническая артериальная недостаточность в 27,5 % (n=11) и 19,1 % (n=9) случаев в Группе 1 и 2 соответственно. Различия сравниваемых групп по наличию диабетической ретинопатии и нейропатии были оценены с помощью критерия χ^2 Пирсона, а различия в группах по наличию макрососудистых осложнений была оценена с помощью точного критерия Фишера. В группе детей с поражением почек значимо чаще встречалась диабетическая ретинопатия (p=0,03). Другие сравниваемые показатели статистически не различались (p>0,05). Данные по специфическим осложнениям сахарного диабета 1 типа в подгруппах представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Специфические осложнения сахарного диабета 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек

Осложнение	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=47)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ретинопатия	25	62,5	10	21,3	0,03
Нейропатия	13	32,5	9	19,1	0,153
Макрососудистые осложнения	11	27,5	9	19,1	0,446

Полученные данные свидетельствуют о том, что важными критериями для формирования поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа является нарушение контроля гликемии, длительность заболевания СД 1 более 5 лет и наличие диабетической ретинопатии.

Группа детей с сахарным диабетом 1 типа и поражением почек была стратифицирована в зависимости от стадии ХБП. При анализе Группы 1 снижение

расчетной скорости клубочковой фильтрации, соответствующее 2 стадии хронической болезни почек, выявлено у 13 (32,5 %) детей. У 18 (45 %) детей ХБП 1 стадии было установлено при уровне СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² и наличии таких признаков поражения почек как МАУ, протеинурия, изменения по УЗИ. У 12 (30 %) детей выявлена измененная скорость клубочковой фильтрации >140 мл/мин/1,73м², у 3 (7,5 %) детей с гиперфильтрацией была МАУ. Гиперфильтрация является доклинической стадией диабетической нефропатии, в связи с этим дети с гиперфильтрацией были приравнены к ХБП 1 стадии (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Распределение групп в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Количество пациентов, абс	%
ХБП 1 стадии	27	67,5
ХБП 2 стадии	13	32,5

Медиана возраста детей с ХБП 1 стадии составила 12 [9,5–15] лет, с ХБП 2 стадии — 15 [14–17] лет; различия по критерию Манна-Уитни оказались статистически значимыми ($p=0,026$). При сравнении распределения пациентов по возрастным группам с помощью критерия χ^2 Пирсона выявлено статистически значимые различия частот ($p=0,046$). Среди детей с ХБП 2 стадии преобладали дети старше 15 лет (69,2 %), а среди детей с ХБП 1 стадии – дети в возрасте от 10 до 15 лет (50 %).

Гликированный гемоглобин у детей с ХБП 1 стадии составил 9,8 [7,15-11,4] %, у детей с ХБП 2 стадии – 8,8 [7,6-12,3] %. Различия сравниваемых групп по уровню контроля гликемии, оцененные с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически не значимы ($p=0,65$). Состояния компенсации с субкомпенсации углеводного обмена (HbA1C $<8,5$ %) отмечалось у 9 (33,3 %) детей с СД1 и ХБП 1 стадии и у 5 (38,5 %) с СД1 и ХБП 2 стадии. Состояние хронической декомпенсации (HbA1C 8,6-11,8 %) отмечено у 12 (44,4 %) детей с ХБП 1 стадии и 4 (30,8 %) детей с ХБП 2 стадии, выраженная декомпенсация (HbA1C $>11,9$ %) встречалась в 6 (22,5 %) и 4 (30,8 %) случаях соответственно.

Различия в группах были оценены с помощью критерия χ^2 Пирсона и были статистически не значимы ($p=0,75$). Распределение пациентов по группам ХБП в зависимости от уровня компенсации углеводного обмена представлено на Рисунке 3.3.

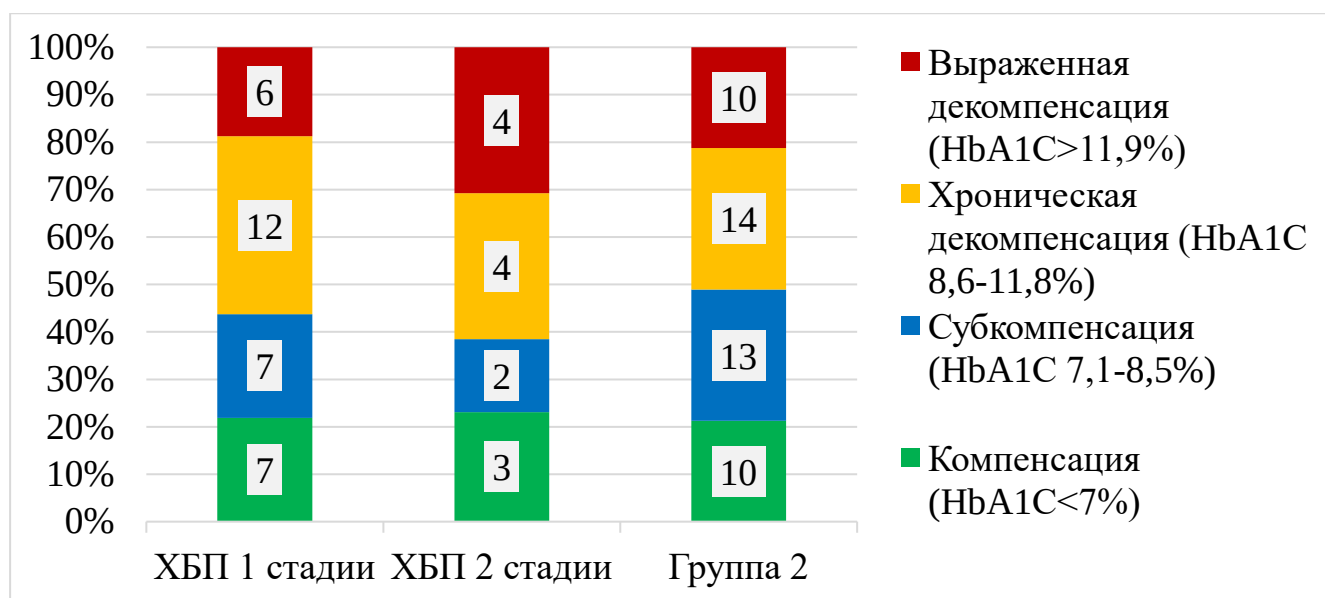


Рисунок 3.3 – Распределение детей с сахарным диабетом и ХБП в зависимости от уровня контроля гликемии

Дислипидемия отмечена у 51,9 % ($n=14$) детей с ХБП 1 стадии и у 69,3 % ($n=9$) детей с ХБП 2 стадии (различия по критерию χ^2 Пирсона незначимы, $p=0,104$). Уровень холестерина у детей с ХБП 1 стадии составил 3,64 [3,29-4,23] ммоль/л, а в группе детей с ХБП 2 стадии 4,28 [3,67-5,06] ммоль/л ($p=0,033$); уровень ЛПНП был 1,93 [1,75-2,7] ммоль/л при ХБП 1 стадии и 2,36 [2,04-2,96] ммоль/л при ХБП 2 стадии ($p=0,049$); уровень ЛПВП при ХБП 1 стадии составил 1,38 [0,99-1,72] ммоль/л и 1,06 [1,02-1,2] ммоль/л при ХБП 2 стадии ($p=0,246$); уровень триглицеридов при ХБП 1 стадии и ХБП 2 стадии составили 0,87 [0,7-1,09] ммоль/л и 0,91 [0,64-1,25] ммоль/л соответственно ($p=0,871$); индекс атерогенности при ХБП 1 стадии составил 1,66 [1,33-2,43] и 2,4 [1,34-2,24] при ХБП 2 стадии ($p=0,042$). Различия в группах были оценены помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Показатели липидного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стадии ХБП

Показатель, ммоль/л	ХБП 1 ст (n=27)	ХБП 2 ст (n=13)	Группа 2 (n=47)	p
Холестерин, Ме [IQR]	3,64 [3,29-4,23]	4,28 [3,67-5,06]	3,14 [2,98-4,03]	0,033
ЛПНП, Ме [IQR]	1,93 [1,75-2,7]	2,36 [2,04-2,96]	1,73 [1,63-2,37]	0,049
ЛПВП, Ме [IQR]	1,38 [0,99-1,72]	1,06 [1,02-1,2]	2,36 [2,04-2,96]	0,246
Триглицериды, Ме [IQR]	0,87 [0,7-1,09]	0,91 [0,64-1,25]	0,86 [0,7-1,09]	0,871
Индекс атерогенности, Ме [IQR]	1,66 [1,33-2,43]	2,4 [1,34-2,24]	1,55 [1,4-2,35]	0,042

При сравнении частоты специфических осложнений (диабет-индуцируемых) в подгруппах с использованием критерия χ^2 Пирсона не выявлено статистически значимого увеличения частоты ретинопатии, нейропатии и макрососудистых осложнений в зависимости от стадии ХБП ($p>0,05$), следует отметить значение близкое к значимому ($p=0,08$) при сравнении частоты диабетической нейропатии в зависимости от стадии ХБП. Данные представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Частота диабет-индуцируемых осложнений в зависимости от стадии ХБП

Осложнение	ХБП 1 ст (n=27)		ХБП 2 ст (n=13)		Группа 2 (n=47)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ретинопатия	11	40,7	2	15,4	10	21,3	0,116
Нейропатия	11	40,7	2	15,4	9	19,1	0,08
Макрососудистые осложнения	9	33,3	2	15,4	9	19,1	0,294

В течение 2 лет проводилось динамическое наблюдение за детьми с СД1 без поражения почек и детьми с гиперфилтацией. За этот период микроальбуминурия, протеинурия и/или снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² появились у 12 детей без исходного поражения почек (25,5 %) и у 58,3 % (n=7) детей с гиперфилтацией.

При сравнении частоты поражения почек через 2 года в зависимости от наличия гиперфилтации, оцененного с помощью точного критерия Фишера, были получены статистически значимые различия (p=0,048). Шансы развития МАУ, протеинурии и снижения рСКФ увеличивались у пациентов с гиперфилтацией 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) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Частота выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа при динамическом наблюдении

	Гиперфилтация (n=12)		Группа 2 (n=47)		p	ОШ; 95 % ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Поражение почек	7	58,3	12	25,5	0,048	3,8; 1,02-15,73

Была оценена прогностическая значимость уровня гипергликемии и концентрации ЛПНП в отношении вероятности выявления поражения почек у детей с СД1 в течение последующих 2 лет. Значимым прогностическим маркером оказалась именно концентрация ЛПНП (p=0,043); методом дискриминантного анализа с пошаговым исключением предикторов была построена следующая модель (5):

$$Y_{\text{риск}} = -4,051 + 1,529 * X_{\text{ЛПНП}}, \quad (5)$$

где $Y_{\text{риск}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность выявления поражения почек в течение последующих 2 лет, $X_{\text{ЛПНП}}$ – первоначальный уровень липопротеидов низкой плотности в крови (ммоль/л).

Для оценки зависимости вероятности поражения почек от уровня ЛПНП была построена ROC-кривая, представленная на Рисунке 3.4. Площадь под построенной ROC-кривой (AUC) составила 0,81 (95 % ДИ: 0,636–0,984), модель была статистически значимой ($p=0,035$). Пороговое (cut-off) значение ЛПНП составило 2,725 ммоль/л: при концентрации ЛПНП 2,73 ммоль/л и выше риск поражения почек расценивался как высокий, при этом чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили по 80 %.

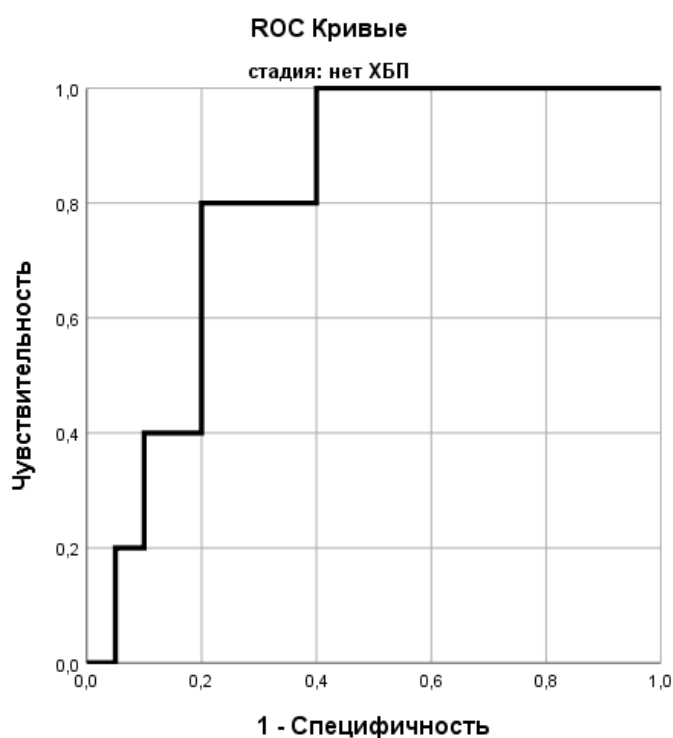


Рисунок 3.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления последующего поражения почек от уровня ЛПНП

Таким образом, проведённый анализ позволил дать подробную клиническую характеристику детей с сахарным диабетом 1 типа, включённых в исследование. Установлено, что важными факторами, ассоциированными с формированием поражения почек, являются длительность заболевания более 5 лет, неудовлетворительный гликемический контроль и наличие диабетической ретинопатии. Показано, что по мере прогрессирования ХБП нарастают

атерогенные изменения липидного обмена, а наличие гиперфилтрации увеличивает шансы формирования нефропатии в течение последующих 2 лет в 3,8 раза. Прогностически значимым маркером выявления поражения почек при динамическом наблюдении явился уровень ЛПНП, что свидетельствует о роли дислипидемии, являющимся маркером неудовлетворительного гликемического контроля в течение длительного времени у данной категории больных, как самостоятельного фактора риска прогрессирования диабетической нефропатии у детей.

ГЛАВА 4 ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Как показывают современные данные, именно нарушения функционального состояния эндотелия занимают одно из центральных мест среди механизмов, лежащих в основе развития диабетической нефропатии и других сосудистых осложнений СД1. Дисфункция эндотелия проявляется нарушением баланса между продукцией вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов, в сторону первых. Дальнейшее развитие событий в стенке сосудов зависит от степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему [42, 86, 185]. О наличии эндотелиальной дисфункции как неотъемлемого фактора прогрессирования хронических заболеваний почек можно судить на основании маркеров эндотелиальной дисфункции [9, 34, 52, 62, 68, 82]. Исходя из этого, в задачи настоящей работы вошло изучение не только отдельной динамики ключевого вазоконстриктора — эндотелина-1 — и ключевого вазодилататора — оксида азота, но и соотношения между ними у детей, болеющих СД1.

У детей с СД1 концентрации как ЭТ-1, так и NO в плазме крови оказались значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни), тогда как снижение соотношения NO/ЭТ-1 в основной группе по сравнению с контролем статистической значимости не достигло ($p = 0,828$) (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнение содержания эндотелина-1 и оксида азота в контрольной и основной группах

Показатели	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=33)	p
ЭТ-1 (пг/мл) Me [IQR]	9,75 [7,05-15,6]	6,1 [4,9-7,3]	<0,001
NO (мкмоль/л) Me [IQR]	22,5 [16,8-40,05]	11,5 [9,5-15,9]	<0,001

Продолжение Таблицы 4.1

Показатели	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=33)	p
NO/ЭТ-1 (усл. ед) Me [IQR]	2,06 [1,35-3,37]	2,22 [1,46-3,22]	0,828

Сопоставление содержания ЭТ-1 и NO у детей с СД1 в зависимости от наличия поражения почек (критерий Манна-Уитни) выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$) (Таблица 4.2). У детей с почечным поражением уровень ЭТ-1 оказался значимо выше ($p = 0,048$), а концентрация NO, напротив, ниже ($p = 0,024$), чем у детей без поражения почек. Соотношение NO/ЭТ-1 у детей с поражением почек также было статистически значимо снижено ($p = 0,029$).

Таблица 4.2 – Содержание эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек

Показатели	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=47)	p
ЭТ-1 (пг/мл) Me [IQR]	10,2 [7,8-17,5]	8,7 [6,95-13,2]	0,048
NO (мкмоль/л) Me [IQR]	20 [11,5-29,5]	27,25 [20-50]	0,024
NO/ЭТ-1 (усл. ед) Me [IQR]	1,83 [1,11-2,52]	2,54 [1,56-3,8]	0,029

Отдельно были проанализированы показатели эндотелиальной дисфункции в зависимости от стадии ХБП (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от стадии хронической болезни почек

Показатели	ХБП 1 ст (n=27)	ХБП 2 ст (n=13)	Контрольная группа (n=33)	p
ЭТ-1 (пг/мл) Me [IQR]	10,1 [7,14-17,4]	10,5 [7,9-13,8]	6,1 [4,9-7,3]	<0,001 p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001
NO (мкмоль/л) Me [IQR]	20,35 [16,8-32,5]	17,75 [10,5-21,55]	11,5 [9,5-15,9]	0,004 p₁₋₂=0,003
NO/ЭТ-1 (усл. ед) Me [IQR]	1,91 [0,93-2,52]	1,67 [1,11-2,48]	2,22 [1,46-3,22]	0,043 p₁₋₃=0,037

Примечание – 1 – ХБП 1 ст; 2- ХБП 2 ст; 3- контрольная группа

Максимальная концентрация эндотелина-1 в плазме крови зарегистрирована у пациентов с ХБП 2 стадии (10,2 [7,9–13,8] пг/мл) (критерий Краскела-Уоллиса, $p<0,001$), что подчёркивает значимую прогностическую роль вазоконстрикции на всех этапах формирования диабетической нефропатии.

Оксид азота остаётся ключевым фактором эндотелийзависимой релаксации, определяющим базальный тонус сосудов и противостоящим таким мощным вазоконстрикторам, как эндотелин-1 и ангиотензин II [42]. Анализ содержания NO в плазме крови у детей с ХБП при СД1 (однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса) показал его последовательное снижение по мере прогрессирования ХБП с минимальными значениями при ХБП 2 стадии ($p<0,001$) (Таблица 4.3). Максимальный уровень NO у детей с СД1 без поражения почек может отражать выраженную компенсаторную вазодилатирующую способность эндотелия, направленную на подавление вазопрессорного действия ЭТ-1, тогда как по мере снижения СКФ продукция NO закономерно уменьшалась.

У пациентов с сохранной рСКФ (>90 мл/мин/1,73м²) соотношение NO/ЭТ-1 не отличалось от значений контрольной группы, что позволяет предполагать, что высокая концентрация NO сдерживает эндотелиальную дисфункцию, обусловленную гиперпродукцией ЭТ-1, и играет тем самым протективную роль.

По мере прогрессирования стадий ХБП синтез NO резко снижался, что сопровождалось достоверным падением соотношения NO/ЭТ-1, преобладанием вазопрессорного ЭТ-1 и нарастанием эндотелиальной дисфункции ($p=0,043$) — это подтверждает активное вовлечение факторов ЭД в патогенез диабетической нефропатии и их прогрессирование параллельно со стадией ХБП.

Особый интерес вызывали показатели ЭД у детей с СД1 и гиперфилтрацией, которая, по данным Полякова В.К. и соавторов (2022), рассматривается как первая стадия ДН [18]. В этой подгруппе выявлено статистически значимое повышение ЭТ-1 — как относительно контрольной группы ($p<0,001$), так и относительно детей с СД1 без поражения почек ($p=0,032$). Уровень NO, напротив, также оказался значимо выше — и по сравнению с контролем ($p=0,018$), и по сравнению с детьми без поражения почек ($p=0,047$), тогда как соотношение NO/ЭТ-1 у детей с гиперфилтрацией было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p=0,046$).

Анализ показателей ЭД в зависимости от уровня контроля гликемии, проведенный с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, показал статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови у детей с хронической декомпенсацией состояния ($p=0,047$) и снижение соотношения NO/ЭТ-1 в группе детей с хронической декомпенсацией гликемии по сравнению с детьми с компенсацией состояния ($p=0,046$) (Таблица 4.4).

Таким образом, наиболее выраженные изменения функционального состояния эндотелия наблюдались у детей с хронической декомпенсацией сахарного диабета 1 типа, что свидетельствует о том, что именно длительное хроническое нарушение углеводного обмена, а не острые эпизоды гипергликемии, в наибольшей степени определяет истощение вазодилатирующего резерва и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

Таблица 4.4 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии

Показатели	Уровень контроля гликемии				p
	Компенсация (n=20)	Субкомпенсация (n=17)	Хроническая декомпенсация (n=30)	Выраженная декомпенсация (n=20)	
ЭТ-1 (пг/мл) Me [IQR]	7,1 [6,2-9,75]	10,1 [7,5-12,3]	11 [8,5-18,5]	10,3 [7,9-15,1]	0,047 p₁₋₄=0,034
NO (мкмоль/л) Me [IQR]	31,75 [16,8-48,5]	20,2 [19,1-39,8]	22,1 [16,8-30]	20,1 [11,4-34,1]	0,656
NO/ЭТ-1 (усл. ед) Me [IQR]	2,9 [1,53-4,8]	2,13 [1,46-4,91]	1,5 [1,12-2,4]	2,16 [1,13-3,17]	0,041 p₁₋₃=0,022

Примечание – 1 – компенсация; 2- субкомпенсация; 3- хроническая декомпенсация; 4 – выраженная декомпенсация

Для наглядной визуализации изменений маркеров эндотелиальной дисфункции от нормы до поражения почек проведено сравнение содержания ЭТ-1, NO и соотношения NO/ЭТ-1 в плазме крови у детей контрольной группы, у детей с СД1 без поражения почек в состоянии компенсации и декомпенсации углеводного обмена, а также у детей Группы 1 (СД1 с поражением почек). Полученные данные представлены на рисунках 4.1-4.3. Для проведения анализа использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

При анализе содержания эндотелина-1 выявлено нарастание показателя по мере прогрессирования метаболических проявлений и присоединения ДН: минимальные значения выявлены в контрольной группе (Me 6,1 пг/мл), а максимальные у пациентов Группы 1 – 10,2 пг/мл ($p<0,001$) (Рисунок 4.1).

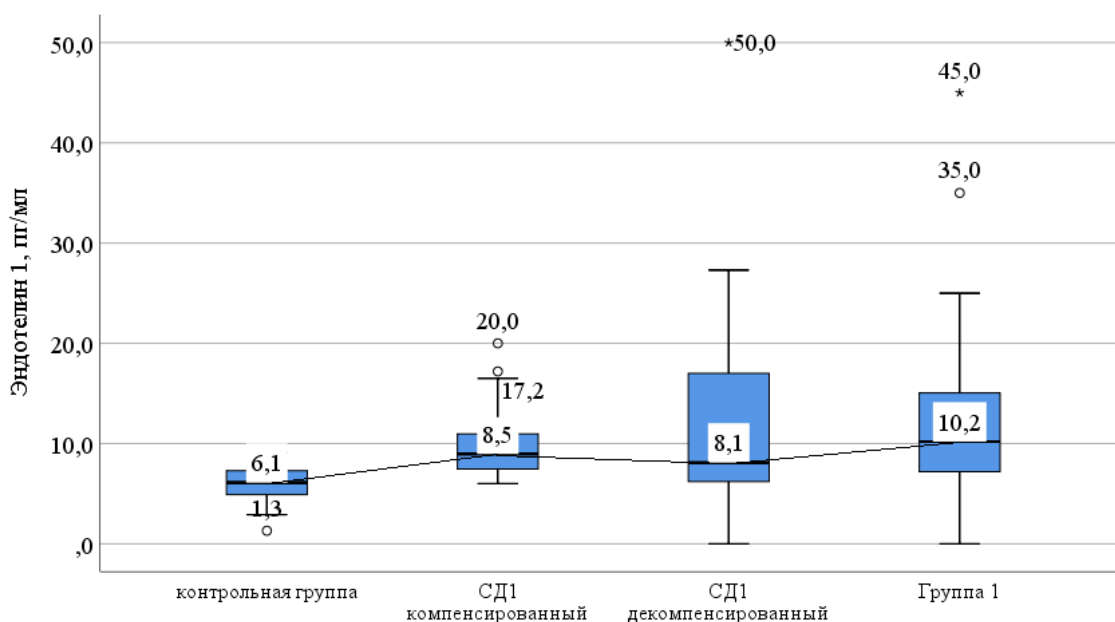


Рисунок 4.1 – Содержание эндотелина-1 в плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

Уровень оксида азота демонстрирует нелинейные изменения ($p < 0,001$): на фоне минимальных значений в контрольной группе (Me 11,5 мкмоль/л) при компенсации СД1 отмечается компенсаторное повышение NO до 31,0 мкмоль/л ($p < 0,001$), что может отражать активацию эндотелиальной NO-синтазы в ответ на начальные метаболические нарушения. При декомпенсации углеводного обмена и при сформированном поражении почек концентрация NO снижается до 21,2 и 20,0 мкмоль/л соответственно ($p = 0,019$), что свидетельствует об истощении вазодилатирующего резерва эндотелия (Рисунок 4.2).

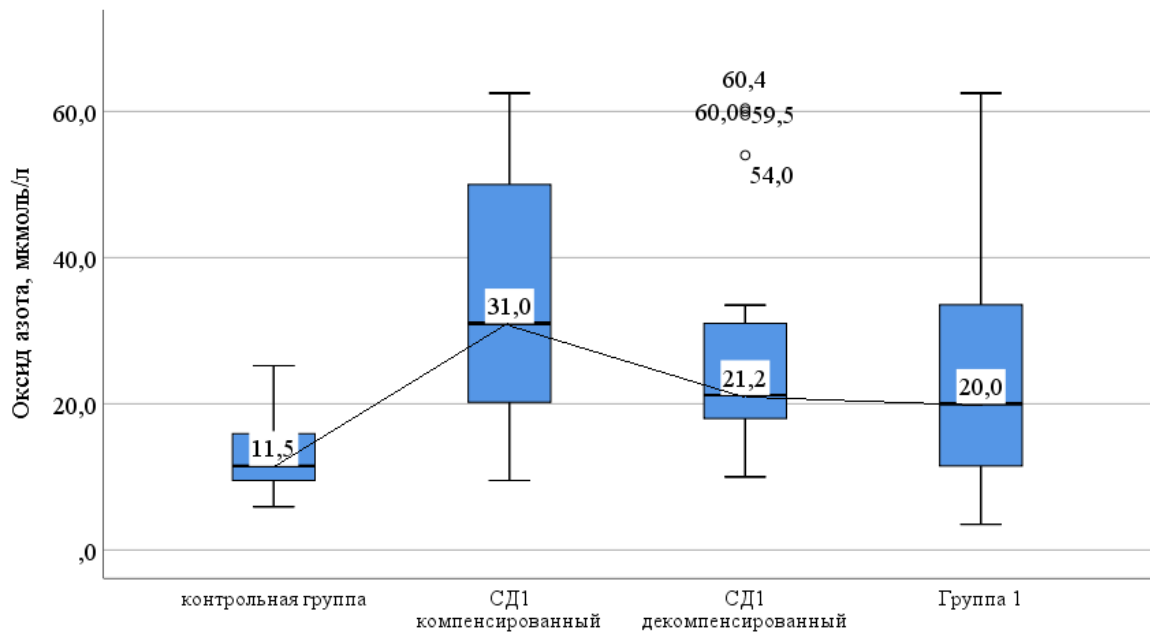


Рисунок 4.2 – Содержание оксида азота в плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

Соотношение NO/ЭТ-1 как показатель функционального состояния эндотелия показывает аналогичную закономерность ($p=0,015$) (Рисунок 4.3).

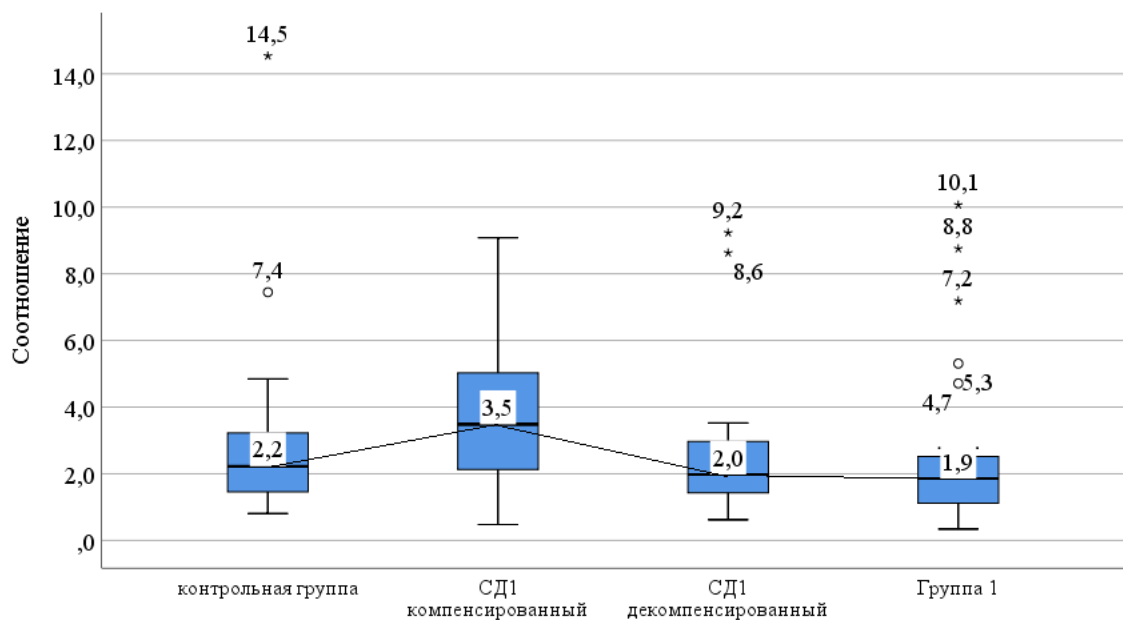


Рисунок 4.3 – Соотношение NO/ЭТ-1 у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

Максимальные значения в группе компенсированного СД1 (Ме 3,5 усл. ед.) с последующим снижением до 2,0 усл. ед. при декомпенсации и 1,9 усл. ед. в Группе 1 ($p=0,008$). При этом значения соотношения NO/ЭТ-1 у детей Группы 1 оказались ниже даже показателей контрольной группы (Ме 2,2 усл. ед.), что отражает наиболее выраженный сдвиг баланса вазоактивных медиаторов в сторону вазоконстрикции у пациентов с поражением почек.

Представленные данные демонстрируют последовательное прогрессирование дисфункции эндотелия и подтверждают, что формирование диабетической нефропатии сопровождается наиболее выраженной эндотелиальной дисфункцией.

Был проведён анализ концентрации маркеров ЭД в зависимости от наличия дислипидемии: у детей с СД1 и дислипидемией уровень ЭТ-1 оказался значимо выше (10,1 [7,95–17,1] пг/мл), чем у детей без дислипидемии (9,1 [6,5–12] пг/мл) ($p=0,046$).

Сравнение концентраций ЭТ-1 и NO в зависимости от наличия других диабет-индуцированных осложнений (критерий Манна-Уитни) выявило статистически значимое повышение ЭТ-1 у детей с диабетической ретинопатией ($p=0,041$) и макрососудистыми осложнениями ($p=0,046$); данные приведены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Уровни ЭТ-1 и NO в плазме крови в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений сахарного диабета 1 типа

Осложнение	ЭТ-1 (пг/мл) Ме [IQR]		p	NO (мкмоль/л) Ме [IQR]		p
	есть	нет		есть	нет	
Ретинопатия	10,5 [8,7-18,2]	9,2 [7,1-12,5]	0,041	21 [16,8-51,8]	22,1 [16,8-35,0]	0,908
Нейропатия	10,05 [8,2-17,9]	10,05 [7,1-15,9]	0,316	20,4 [16,8-23,7]	22,9 [16,8-48,5]	0,413

Продолжение Таблицы 4.5

Осложнение	ЭТ-1 (пг/мл) Me [IQR]		p	NO (мкмоль/л) Me [IQR]		p
	есть	нет		есть	нет	
Макрососудистые осложнения	10,5 [7,5-17,1]	8,5 [7,18-9,5]	0,046	20,2 [11,3-32,3]	22,1 [18,5-41,5]	0,303

Корреляционный анализ по ρ Спирмана выявил у детей с СД1 статистически значимые связи маркеров ЭД с лабораторными показателями. Выявлена статистически значимая прямая корреляция уровня ЭТ-1 в крови с уровнем гликированного гемоглобина ($p=0,049$, $\rho=0,209$), протеинурии ($p=0,046$, $\rho=0,204$) и ЛПНП ($p=0,017$, $\rho=0,570$) (Рисунок 4.4). Содержание NO в крови имело обратную корреляцию с уровнем гликированного гемоглобина ($p=0,038$, $\rho=-0,282$).

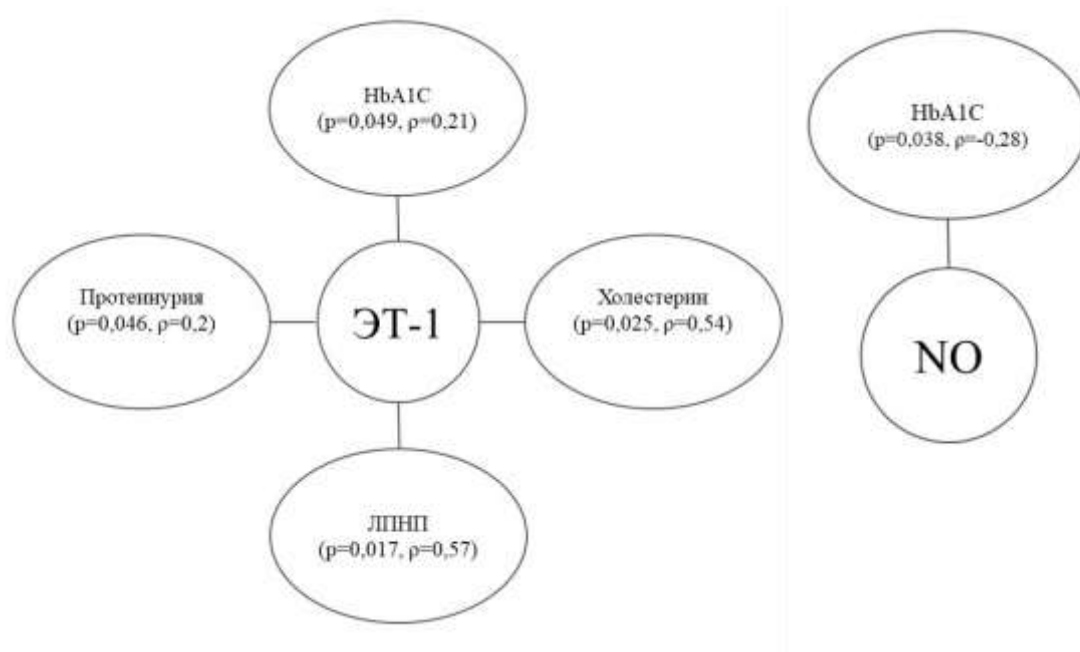


Рисунок 4.4 – Корреляция эндотелина-1 и оксида азота в крови с лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа

У детей со сформированной диабетической нефропатией корреляционный анализ по ρ Спирмену также выявил связи маркеров ЭД с лабораторными

показателями: прямую корреляцию ЭТ-1 с гликированным гемоглобином ($p=0,038$, $\rho=0,410$) и протеинурией ($p=0,012$, $\rho=0,446$), прямую корреляцию NO с pСКФ ($p=0,037$, $\rho=0,508$), а также прямую связь соотношения NO/ЭТ-1 с pСКФ ($p=0,008$, $\rho=0,620$) и обратную — с МАУ ($p=0,032$, $\rho=-0,410$) и протеинурией ($p=0,047$, $\rho=-0,298$) (Рисунок 4.5).

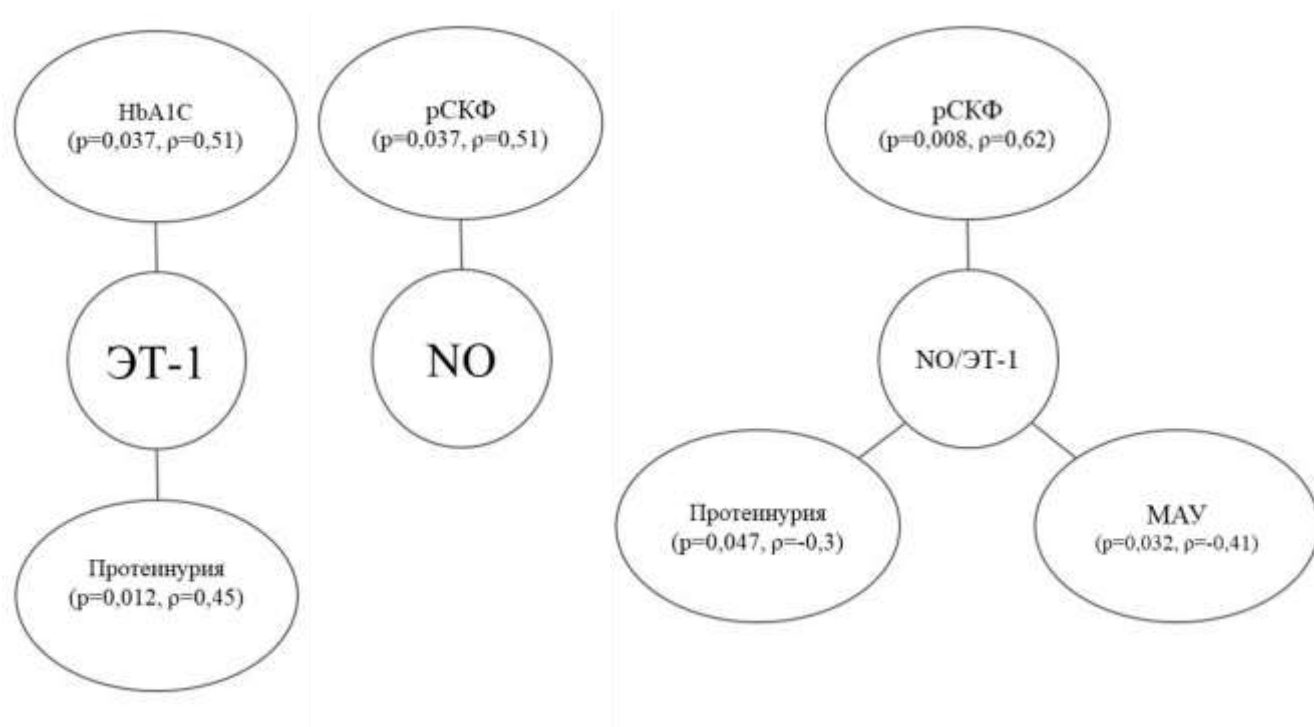


Рисунок 4.5 – Корреляция эндотелина-1 и оксида азота в крови с лабораторными показателями у детей с диабетической нефропатией.

Метод парной линейной регрессии позволил детальнее охарактеризовать зависимость маркеров ЭД от клинических и метаболических показателей: так, зависимость соотношения NO/ЭТ-1 от pСКФ описывается следующим уравнением регрессии (6):

$$Y_{\text{NO/ЭТ-1}} = -1,47 + 0,04 \cdot X_{\text{СКФ}}, \quad (6)$$

Где $Y_{\text{NO/ЭТ-1}}$ – соотношение NO/ЭТ-1 (усл. ед), $X_{\text{СКФ}}$ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²).

Графическое представление данной регрессионной зависимости приведено на Рисунке 4.6.

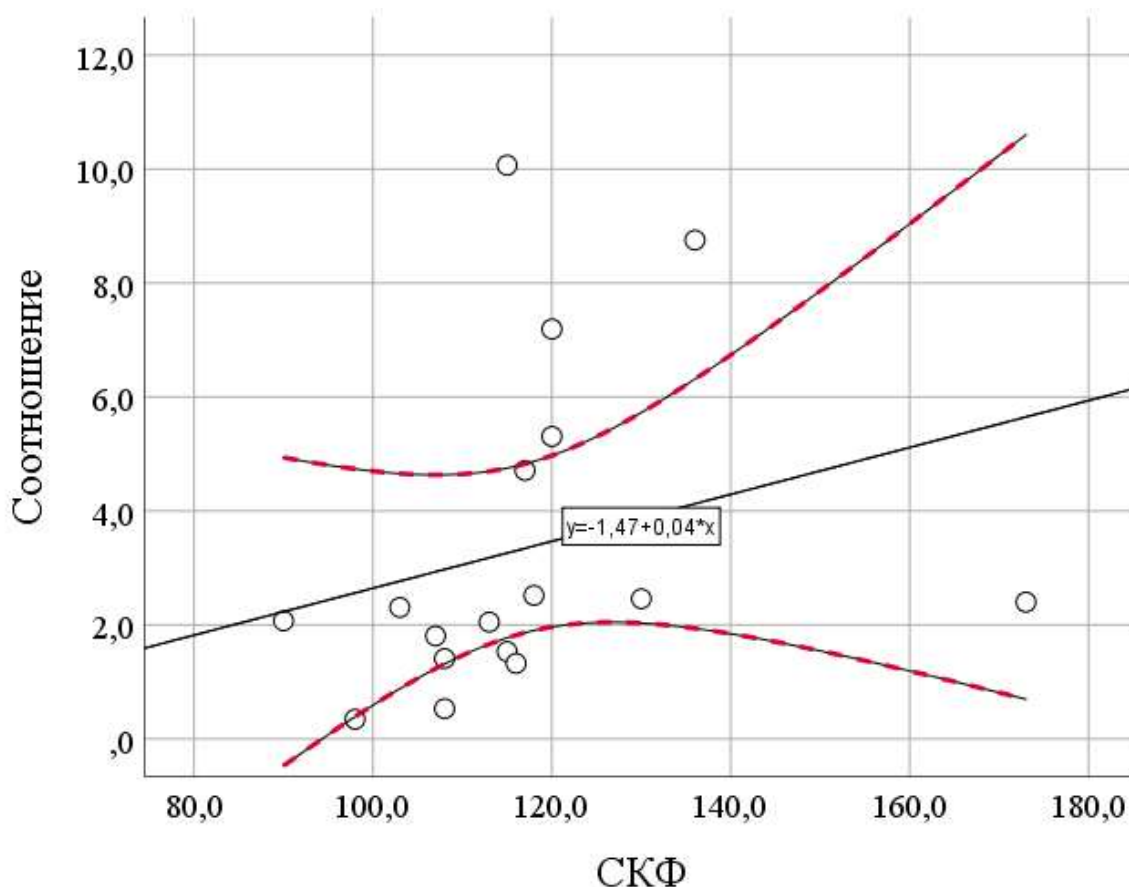


Рисунок 4.6 – График регрессионной функции зависимости соотношения от NO/ЭТ-1 от расчетной скорости клубочковой фильтрации

Методом бинарной логистической регрессии была разработана модель прогнозирования вероятности развития диабетической нефропатии у детей с СД1 на раннем этапе заболевания (при длительности сахарного диабета 1 типа менее 5 лет) в зависимости от лабораторно-клинических факторов; выявленная зависимость описывается уравнением (7):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100 \%$$

$$z = 1,36 + 0,06 * X_{ДЗ} + 1,4 * X_{КОН} - 0,05 * X_{NO} \quad (7)$$

где P – вероятность выявления поражения почек (%), $X_{ДЗ}$ – длительность заболевания (лет), $X_{КОН}$ – уровень контроля гликемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), X_{NO} – уровень оксида азота в плазме крови (мкмоль/л).

Построенная регрессионная модель статистически значима ($p=0,002$); согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, включённые в модель (7) факторы объясняют 36,4 % дисперсии вероятности выявления поражения почек у детей с СД1.

Согласно значениям регрессионных коэффициентов, уровень контроля гликемии и длительность заболевания были прямо связаны с вероятностью развития диабетической нефропатии, тогда как уровень оксида азота — обратно; характеристики каждого предиктора приведены в Таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Характеристики связи предикторов модели (7) с вероятностью выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания менее 5 лет

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
Длительность заболевания	1,05; 1,0-1,1	0,044	1,05; 1,01-1,13	0,02
Контроль гликемии	3,22; 0,89-13,12	0,07	3,42; 1,07-15,35	0,04
Оксид азота	0,97; 0,93-1,001	0,059	0,95; 0,91-0,99	0,024

Пороговым значением логистической функции Р было выбрано 50 %: при Р выше этого уровня риск выявления поражения почек расценивался как высокий, а чувствительность и специфичность модели (7) при данном пороге составили 77,3 % и 73,3 % соответственно. На Рисунке 4.7 приведены скорректированные отношения шансов с 95 % ДИ для предикторов, включённых в модель (7).

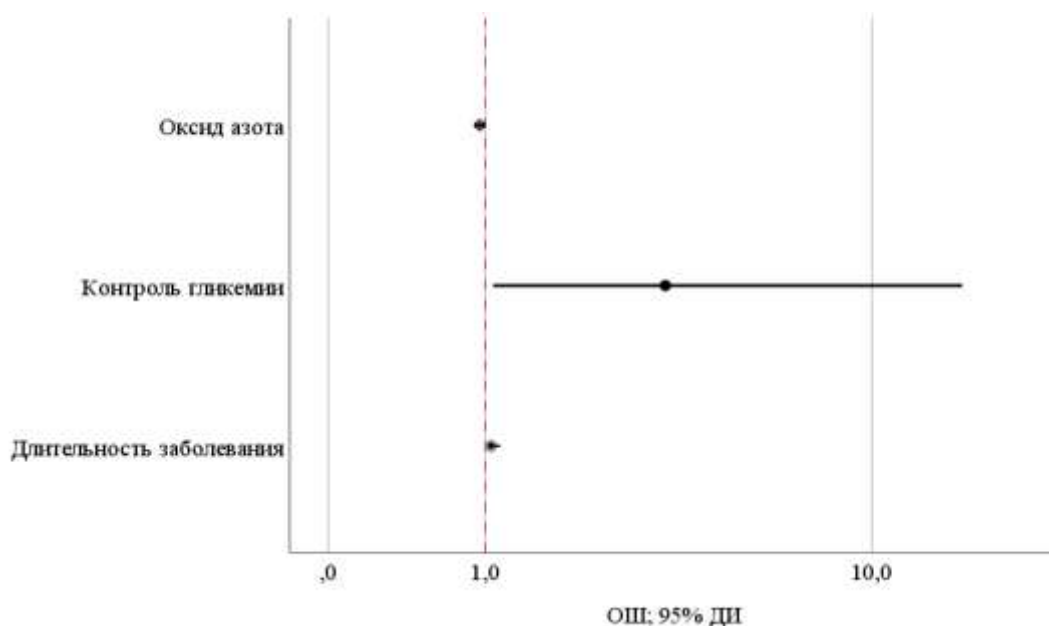


Рисунок 4.7 – Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа

Таким образом, проведённые исследования показали, что у детей с сахарным диабетом 1 типа наблюдается эндотелиальная дисфункция, определяющаяся уже на ранних стадиях заболевания, в том числе при гиперфилтрации. При этом появление диабетической нефропатии сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией с ее прогрессированием по мере увеличения стадии ХБП и зависит от степени декомпенсации гликемии и наличия дислипидемии. Это позволяет рассматривать эндотелиальную дисфункцию как один из ключевых факторов прогрессирования патологического процесса в почках у детей с СД1, а связь её маркеров со степенью декомпенсации углеводного обмена и наличием дислипидемии подтверждает универсальный характер её влияния на формирование диабетической нефропатии у данной категории пациентов.

ГЛАВА 5 МАРКЕРЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

В настоящее время особую значимость в ранней диагностике поражения почек при сахарном диабете 1 типа придают тубулоинтерстициальному повреждению. Согласно литературным данным повреждение проксимальных канальцев идет параллельно с развитием классической гломерулярной патологии, нередко предшествует ей и может протекать в отсутствие альбуминурии [7, 34, 77, 146, 151, 204].

Проведено определение основных маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек. Результаты полученных исследований показали статистически значимое повышение мочевой экскреции L-FABP в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень NGAL в моче в основной группе пациентов был повышен по сравнению с контролем, но статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,249$) (Таблица 5.1). Различия сравниваемых групп были оценены с помощью критерия Манна-Уитни.

Таблица 5.1 – Сравнение содержания L-FABP и NGAL в моче в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=33)	p
L-FABP (нг/мл) Me [IQR]	4,95 [3,5-5,95]	2,8 [1,9-4,1]	<0,001
NGAL (нг/мл) Me [IQR]	2 [0,6-13,5]	1,75 [0,76-2,8]	0,249

Оценка уровней L-FABP и NGAL в зависимости от наличия поражения почек (однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса) 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 5.2).

Таблица 5.2 – Показатели L-FABP и NGAL в моче у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n=33)	p
	Группа 1 (n=40)	Группа 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 $p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,048$

Примечание – 1 – Группа 1; 2- Группа 2; 3- контрольная группа

Полученные данные свидетельствуют о том, что мочевая экскреция L-FABP отражает вовлеченность тубулоинтерстициальной ткани в патологический процесс у детей с СД1 до появления альбуминурии и снижения СКФ. Так по данным Kamijo-Ikemori и соавторов экскреция с мочой L-FABP увеличивается при стрессе (перегрузке белком, тубулярной ишемии, растяжении канальцев, гипергликемии и гипертонии) и связана с тубулоинтерстициальной дисфункцией [203]. В то же время уровень NGAL в моче является маркером структурного тубулоинтерстициального повреждения.

Анализ уровней мочевой экскреции L-FABP и NGAL по стадиям ХБП показал их повышение уже 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 $p=0,018$) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Уровни L-FABP и NGAL в моче в зависимости от стадии хронической болезни почек

Показатели	ХБП 1 ст (n=27)	ХБП 2 ст (n=13)	Группа 2 (n=40)	p
L-FABP (нг/мл) Me [IQR]	4,7 [3,3-6,9]	5,9 [4,1-6,7]	4,75 [3,9-5,95]	0,035 p₁₋₂=0,036 p₂₋₃=0,039
NGAL (нг/мл) Me [IQR]	3,5 [1,1-17,5]	7,4 [2,8-12,8]	1,8 [0,59-7,25]	0,018 p₁₋₂=0,026 p₂₋₃=0,001

Примечание – 1 – ХБП 1 ст; 2- ХБП 2 ст; 3- Группа 2

При анализе показателей повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у детей в зависимости от уровня контроля гликемии выявленное с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса выявлено статистически значимое повышение уровня NGAL в моче у детей с выраженной декомпенсацией состояния ($p=0,007$) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии

Показатели	Уровень контроля гликемии				p
	Компенса ция (n=20)	Субкомпенса ция (n=17)	Хроническая декомпенсация (n=30)	Выраженная декомпенсация (n=20)	
L-FABP (нг/мл) Me [IQR]	4,1 [3,25-5,9]	4,9 [3,4-6]	5,2 [4-5,95]	5,9 [3,9-6,3]	0,149
NGAL (нг/мл) Me [IQR]	1,7 [0,55-7,5]	1,9 [0,6-4,5]	1,35 [0,48-4]	16,75 [2,7-35]	0,007 p₁₋₄=0,018 p₂₋₄=0,009 p₃₋₄=0,006

Примечание – 1 – компенсация; 2- субкомпенсация; 3- хроническая декомпенсация; 4 – выраженная декомпенсация

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. Анализы были проведены с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса.

При анализе содержания L-FABP в моче установлено последовательное нарастание показателя по мере прогрессирования метаболических проявлений и присоединения ДН: минимальные значения выявлены в контрольной группе (Ме 2,8 нг/мл), а максимальные у пациентов Группы 1 - 5,1 нг/мл ($p < 0,001$) (Рисунок 5.1).

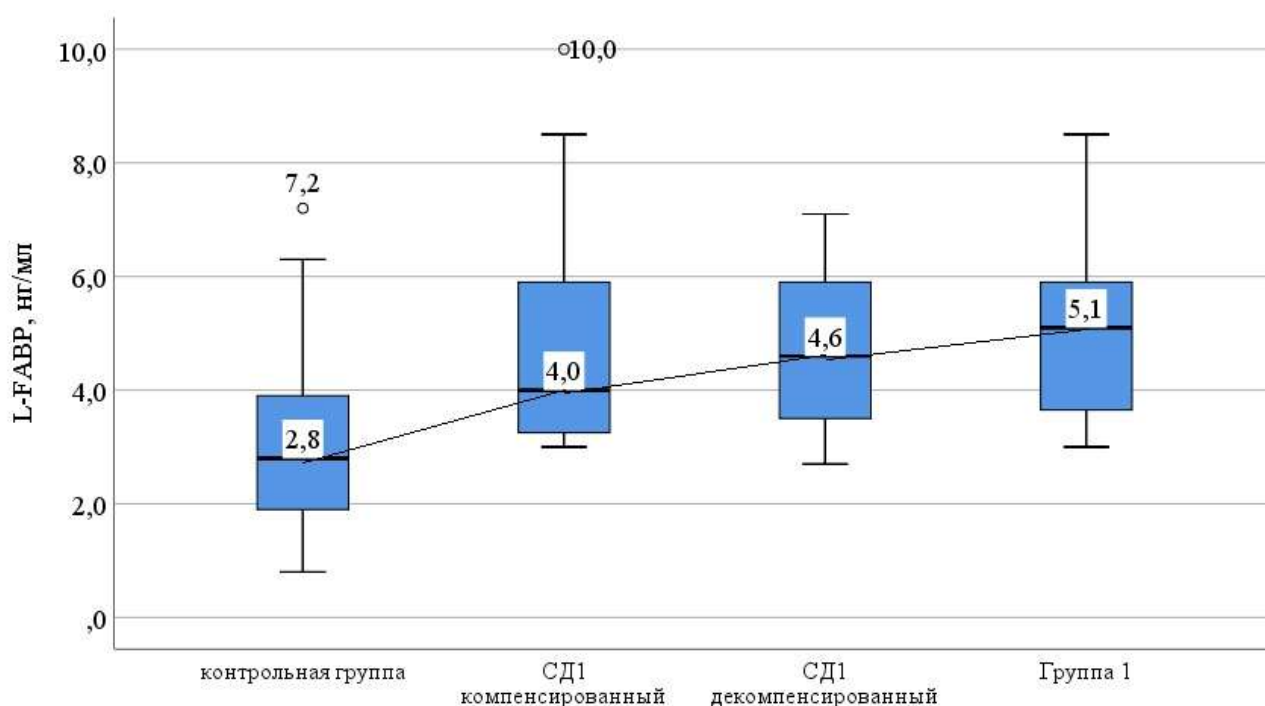


Рисунок 5.1 – Содержание L-FABP в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

При анализе содержания NGAL в моче установлено значимое нарастание показателя у детей с СД1 с поражением почек ($p < 0,001$), подтверждающее, что наличие диабетической нефропатии является ведущим фактором повышения

мочевой экскреции NGAL у детей с сахарным диабетом 1 типа независимо от уровня контроля гликемии (Рисунок 5.2).

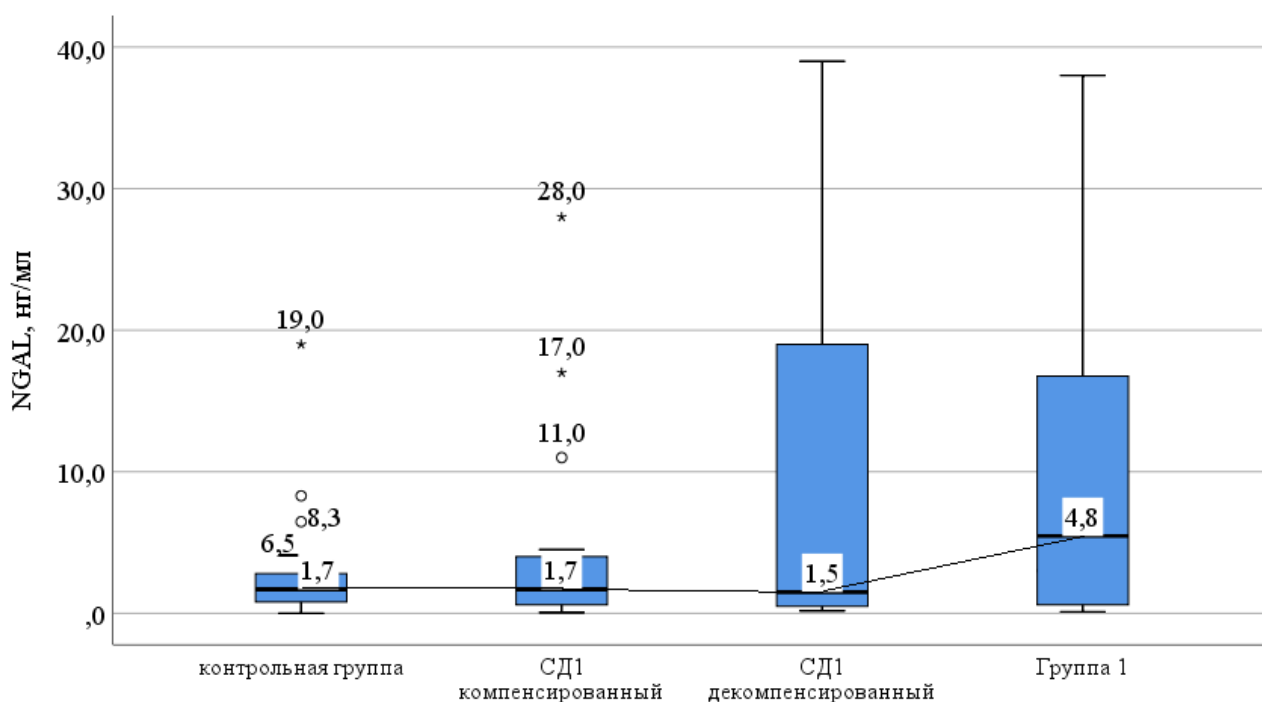


Рисунок 5.2 – Содержание NGAL в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

При сравнении концентраций NGAL и L-FABP в моче у детей с СД1 в зависимости от наличия дислипидемии (критерий Манна-Уитни) статистически значимых различий не выявлено ($p=0,23$ и $p=0,43$ соответственно).

При оценке уровня мочевой экскреции L-FABP и NGAL в зависимости от наличия и отсутствия других диабет-индуцированных осложнений сахарного диабета 1 типа статистически значимых различий в группах не выявлено ($p>0,05$). Данные представлены в Таблице 5.5 и рассчитаны с помощью критерия Манна-Уитни.

Таблица 5.5 – Уровни L-FABP и NGAL в моче в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений сахарного диабета 1 типа

Осложнение	NGAL (нг/мл) Me [IQR]		p	L-FABP (нг/мл) Me [IQR]		p
	есть	нет		есть	нет	
Ретинопатия	2,4 [1,1-7,1]	1,9 [0,59-15,5]	0,806	5,3 [3,95-6,25]	4,9 [3,5-5,9]	0,12
Нейропатия	1,7 [0,58-18]	2,45 [0,6-12]	0,555	4,0 [3,2-5,9]	5,1 [3,5-6,0]	0,095
Макрососудистые осложнения	4,1 [1,7-16]	1,8 [0,59-12]	0,718	5,2 [3,5-5,9]	4,9 [3,5-6]	0,43

В Таблице 5.6 представлены данные проведённого корреляционного анализа по методу ρ Спирмена связи L-FABP и NGAL в моче с клинико-лабораторными показателями детей с СД1. Выявлена прямая корреляция между уровнем NGAL с полом ($p=0,001$, $\rho=0,315$), уровнем гликированного гемоглобина ($p=0,05$, $\rho=0,218$), МАУ ($p=0,008$, $\rho=0,296$), протеинурией ($p=0,046$, $\rho=0,220$) длительностью СД1 ($p=0,046$, $\rho=0,250$) и ЭТ-1 ($p=0,042$, $\rho=0,199$); обратная корреляция с СКФ ($p=0,046$, $\rho=-0,285$). Для уровня L-FABP выявлены прямые корреляции с длительностью заболевания ($p=0,046$, $\rho=0,209$), МАУ ($p=0,046$, $\rho=0,267$), с ЭТ-1 ($p<0,001$, $\rho=0,332$) и обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 ($p=0,048$, $\rho=-0,237$).

Таблица 5.6 – Корреляция L-FABP и NGAL в моче с клиническими и лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа

Показатели		Пол	Длительность СД1	HbA1C	СКФ	МАУ	Протеинурия	ЭТ-1	NO/ЭТ-1
L-FABP	ρ	-	0,209	-	-	0,267	-	0,332	-0,237
	p	-	0,046	-	-	0,046	-	<0,001	0,048
NGAL	ρ	0,315	0,25	0,218	-0,285	0,296	0,220	0,199	-
	p	0,001	0,046	0,047	0,046	0,008	0,046	0,042	-

На основании полученного корреляционного анализа было получено уравнение зависимости уровня эндотелина-1 в плазме крови и уровня L-FABP в моче с использованием метода парной линейной регрессии (8):

$$Y_{L-FABP} = 4,316 + 0,02 * X_{ЭТ-1}, \quad (8)$$

где, Y_{L-FABP} – концентрация L-FABP в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа (нг/мл), $X_{ЭТ-1}$ – концентрация эндотелина 1 в плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа (пг/мл).

Согласно построенной модели, увеличение концентрации ЭТ-1 на 1 пг/мл сопровождается приростом мочевого экскреции L-FABP на 0,02 нг/мл; модель объясняет 17,3% дисперсии показателя L-FABP у детей с СД1 ($p=0,022$) (Рисунок 5.3).

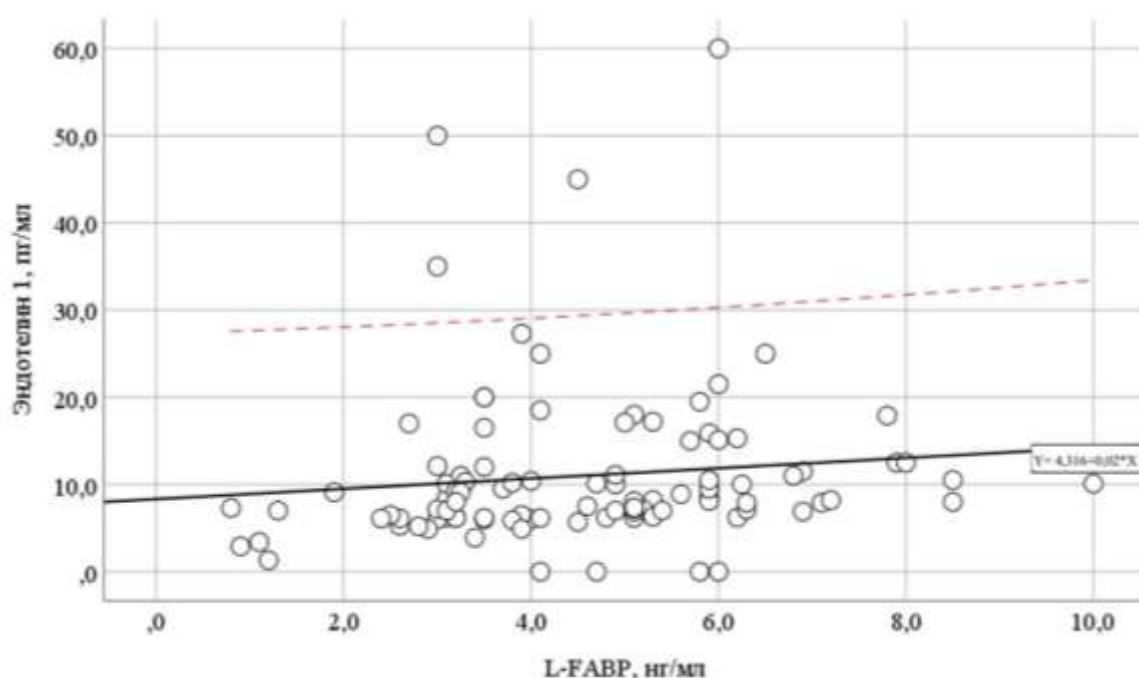


Рисунок 5.3 – Корреляция уровня L-FABP в моче от уровня эндотелина-1 в плазме крови

ЭТ-1 — мощный вазоконстриктор, при его повышении сужаются прежде всего перитубулярные капилляры и *vas recta*, питающие проксимальные каналцы. В результате канальцевый эпителий испытывает хроническую гипоксию и ишемию. L-FABP в проксимальных каналцах — это маркер окислительного и ишемического стресса эпителия, поэтому чем выше ЭТ-1, тем сильнее гипоксия канальцев и тем больше L-FABP выходит в мочу. Помимо этого, рецепторы к

эндотелину (ЕТ-А и ЕТ-В) экспрессируются непосредственно на клетках проксимальных канальцев. Их активация усиливает воспаление, фиброз и нарушает реабсорбцию в канальцах — всё это дополнительно стимулирует выброс L-FABP [125, 166, 180, 197].

Отдельно был проанализирован уровень NGAL в моче в зависимости пола пациентов (Рисунки 5.4). При сравнении по полу уровень NGAL оказался статистически значимо выше у мальчиков ($p=0,007$).

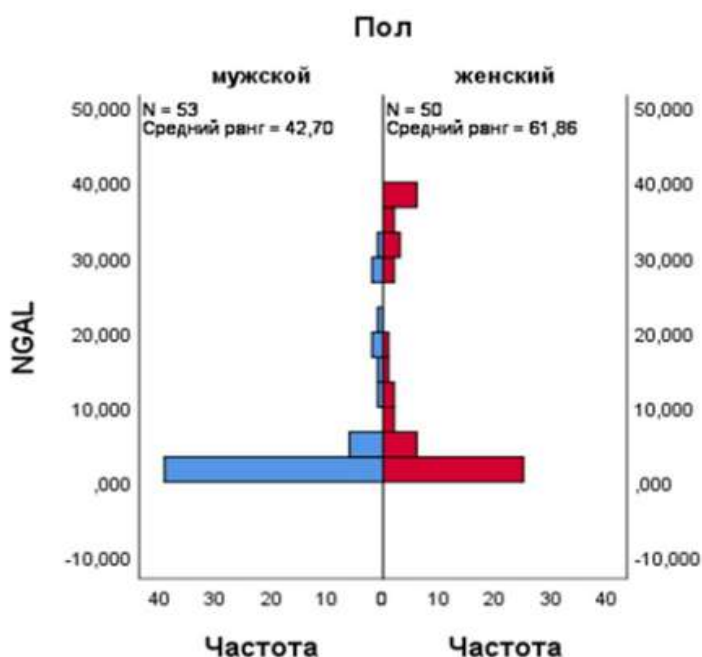


Рисунок 5.4 – Сравнение уровня NGAL в зависимости от пола

На основании корреляционного анализа с использованием метода парной линейной регрессии определена зависимость уровня мочевого экскреции NGAL от длительности заболевания у детей с СД1 более 5 лет (9):

$$Y_{\text{NGAL}} = -17,75 + 3,54 \cdot X_{\text{лет}}, \quad (9)$$

где, Y_{NGAL} – концентрация NGAL в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа (нг/мл), $X_{\text{лет}}$ – длительность заболевания (лет).

При увеличении длительности заболевания на 1 год следует ожидать увеличение NGAL на 3,49 нг/мл. Полученная модель объясняет 35,5 %

наблюдаемой дисперсии уровня NGAL у детей с сахарным диабетом 1 типа ($p=0,001$) (Рисунок 5.5).

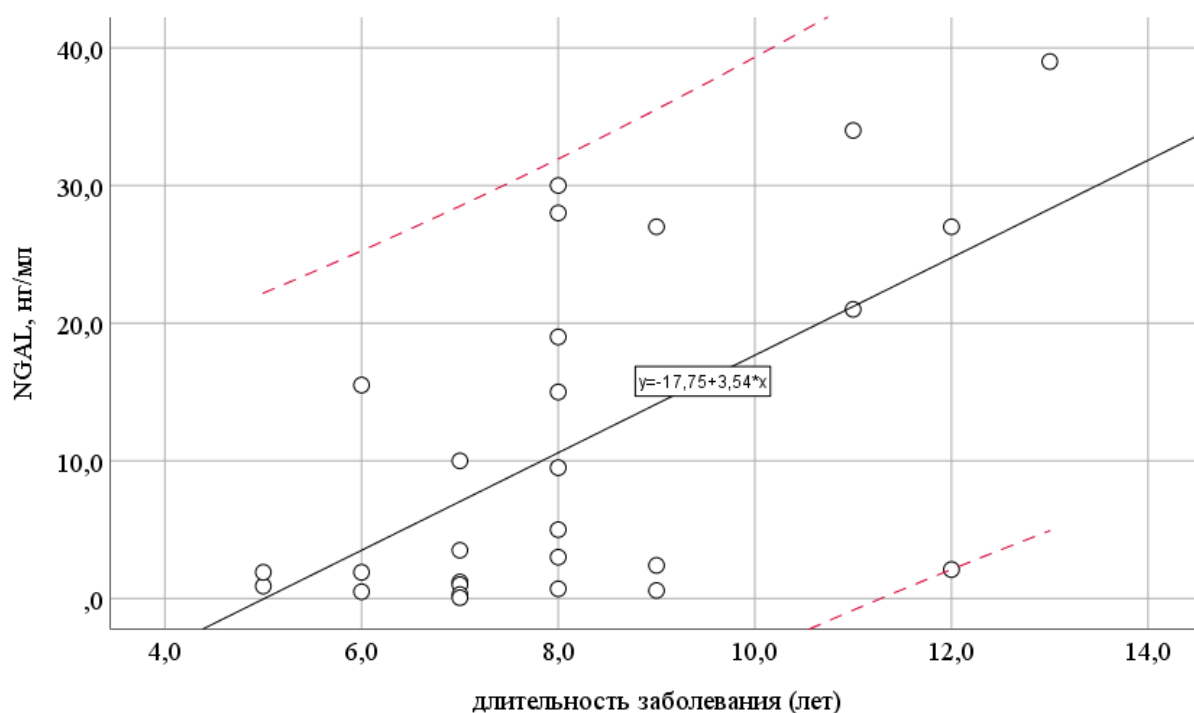


Рисунок 5.5 – Корреляция уровня NGAL в моче от длительности заболевания у детей с сахарным диабетом 1 типа более 5 лет

Была оценена прогностическая значимость концентрации NGAL в моче в отношении вероятности выявления поражения почек у детей с СД1. Методом дискриминантного анализа с пошаговым исключением предикторов получена модель (10):

$$Y_{\text{почки}} = -0,688 + 0,087 * X_{\text{NGAL}}, \quad (10)$$

где $Y_{\text{почки}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность выявления поражения почек, X_{NGAL} – уровень NGAL в моче (нг/мл).

Разделяющая константа дискриминантной функции составила 0,13; сравнение средних значений функции в двух группах по λ Уилкса выявило статистически значимые различия ($p=0,018$). Коэффициенты модели (10) указывают на рост вероятности поражения почек по мере увеличения NGAL: при

У выше 0,13 пациента относили к группе высокого риска, при более низких значениях — к группе низкого риска. Зависимость вероятности поражения почек от уровня NGAL представлена в виде ROC-кривой на Рисунке 5.6.

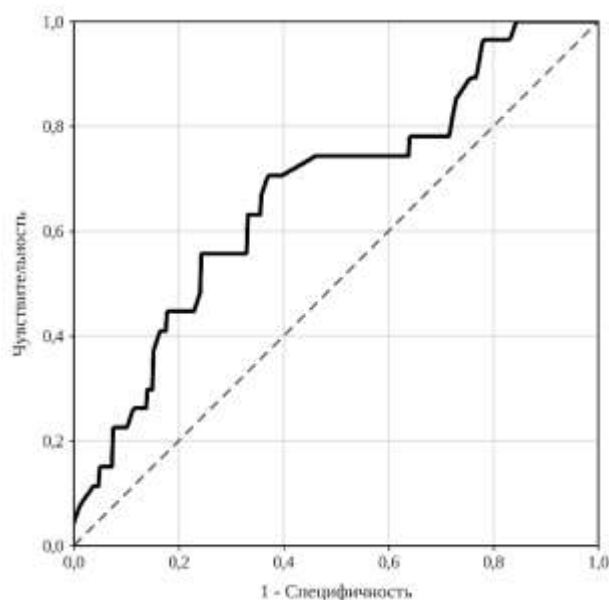


Рисунок 5.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления поражения почек от уровня NGAL

Площадь под построенной ROC-кривой составила 0,67 (95 % ДИ: 0,55–0,8), модель была статистически значимой ($p=0,009$). Пороговое значение NGAL — 1,97 нг/мл: при концентрации 2 нг/мл и выше риск поражения почек расценивался как высокий, при этом чувствительность и специфичность модели при данном пороге составили 70,1 % и 62,8 % соответственно.

Была проведена динамическая оценка мочевой экскреции NGAL и L-FABP в группе детей с СД1 без поражения почек в течение 2 лет. Изучаемые маркеры были оценены на их прогностическую значимость для выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. Прогностическим значимым маркером для выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа была концентрация L-FABP в моче ($p=0,045$). В результате проведенного дискриминантного анализа с пошаговым методом исключения предикторов была получена модель (11):

$$Y_{\text{риск}} = -3,188 + 0,634 * X_{\text{L-FABP}}, \quad (11)$$

где $Y_{\text{риск}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность выявления поражения почек в течение последующих 2 лет, $X_{\text{L-FABP}}$ – первоначальный уровень печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты в моче (нг/мл).

Зависимость вероятности поражения почек от уровня L-FABP в моче представлена ROC-кривой на Рисунке 5.7.

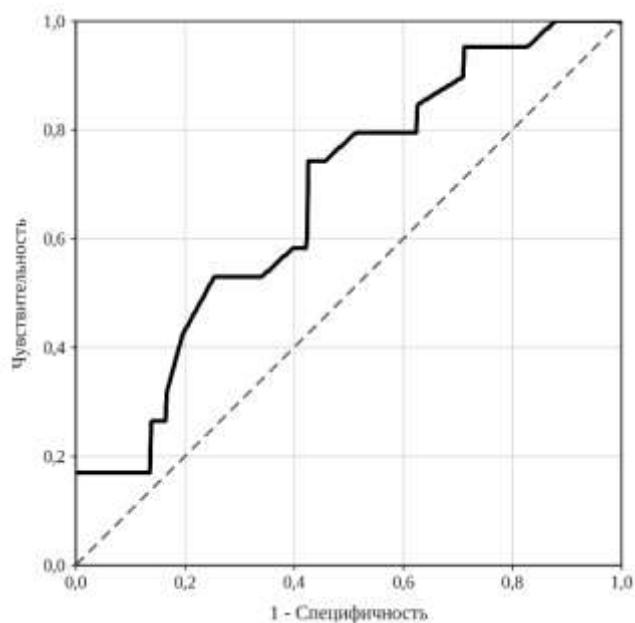


Рисунок 5.7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления последующего поражения почек от уровня L-FABP в моче

Площадь под ROC-кривой составила 0,76 (95 % ДИ: 0,65–0,84), модель была статистически значимой ($p=0,046$). Пороговое значение L-FABP в моче составило 4,025 нг/мл: при концентрации 4,1 нг/мл и выше риск поражения почек расценивался как высокий, а чувствительность и специфичность модели при данном пороге составили 62,3 % и 69,1 % соответственно.

В группе детей с диабетической нефропатией корреляционный анализ по методу ρ Спирмена показал связи L-FABP и NGAL в моче с клиническими и

метаболическими показателями у детей с диабетической нефропатией представлены в Таблице 5.7. Выявлена прямая корреляция L-FABP в моче с протеинурией ($p=0,047$, $\rho=0,413$) и с ЭТ-1 ($p=0,041$, $\rho=-0,368$). Для NGAL выявлена прямая корреляция с длительностью ДН ($p=0,037$, $\rho=0,447$), протеинурией ($p=0,041$, $\rho=0,380$), ЭТ-1 ($p=0,022$, $\rho=0,362$), полом и возрастом ($p=0,011$, $\rho=0,297$ и $p=0,031$, $\rho=0,298$ соответственно).

Таблица 5.7 – Корреляция L-FABP и NGAL в моче с клиническими и метаболическими показателями у детей с диабетической нефропатией

Показатели		Пол	Возраст	Длительность ДН	Протеинурия	ЭТ-1
L-FABP	ρ	-	-	-	0,413	0,368
	p	-	-	-	0,047	0,041
NGAL	ρ	0,297	0,298	0,447	0,380	0,362
	p	0,011	0,031	0,037	0,041	0,022

На основании полученного корреляционного анализа было получено уравнение зависимости уровня NGAL в моче и длительности диабетической нефропатии с использованием метода парной линейной регрессии (12):

$$Y_{\text{NGAL}} = 1,31 + 1,85 \cdot X_{\text{дз}}, \quad (12)$$

где, Y_{NGAL} – концентрация NGAL в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа (нг/мл), $X_{\text{дз}}$ – длительность диабетической нефропатии (лет).

На каждый год длительности ДН следует ожидать увеличение мочевого экскреции NGAL на 3,16 нг/мл. Полученная модель объясняет 26,5 % наблюдаемой дисперсии показателя NGAL у детей с диабетической нефропатией ($p=0,014$) (Рисунок 5.8).

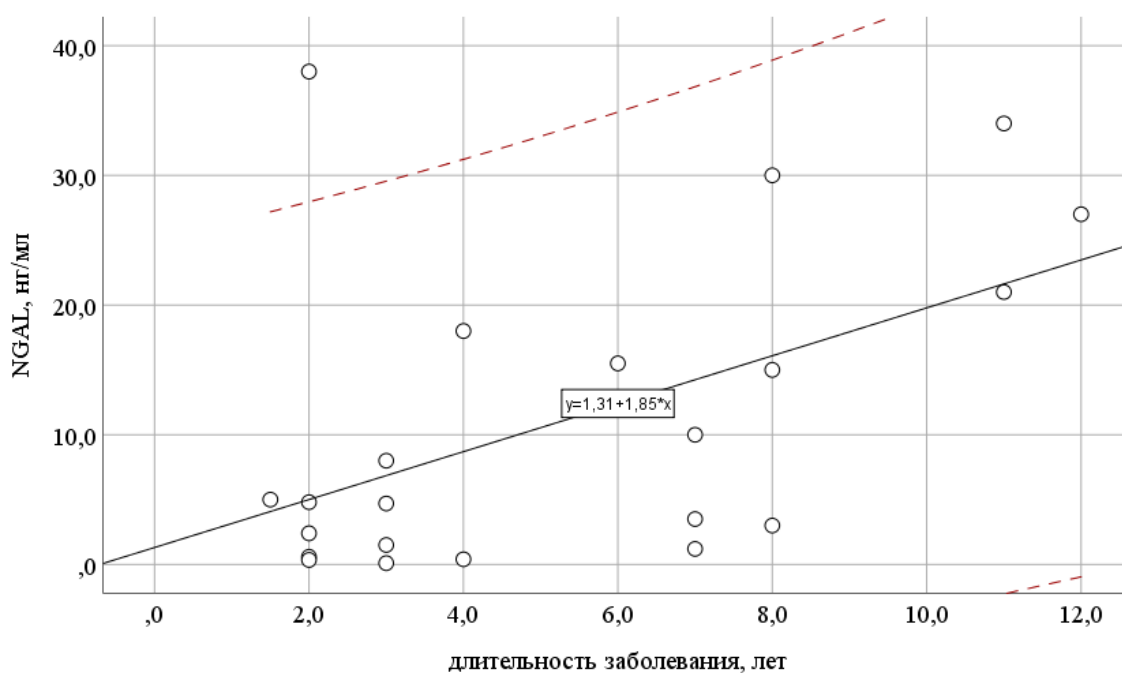


Рисунок 5.8 – Зависимость уровня NGAL в моче от длительности сахарного диабета 1 типа

Таким образом, проведённые исследования показали, что у детей с сахарным диабетом 1 типа выявляется тубулоинтерстициальное повреждение почек, характеризующееся статистически значимым повышением мочевого экскреции L-FABP при отсутствии клинических проявлений ДН, что может быть расценено как маркер доклинической стадии ДН. Концентрация L-FABP в моче нарастает по мере формирования и прогрессирования стадии ХБП, а также увеличения длительности заболевания. Повышенный уровень NGAL в моче определяется преимущественно при сформированном поражении почек и прогрессирует по мере увеличения стадии ХБП и длительности диабетической нефропатии. Установлена корреляционная связь обоих маркеров с уровнем ЭТ-1, что свидетельствует о патогенетической взаимосвязи тубулоинтерстициального повреждения и эндотелиальной дисфункции в рамках единого механизма поражения почек при СД1. Повышение L-FABP в моче на доклинической стадии тубулоинтерстициального повреждения почек и повышение NGAL, как маркера структурного повреждения, обосновывает целесообразность их совместного применения в клинической практике.

ГЛАВА 6 СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Пациенты с СД1 подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, а присоединение диабетической нефропатии выступает независимым фактором, дополнительно отягощающим течение болезни: совместное действие гипергликемии, дислипидемии, липотоксичности и активации РААС в итоге приводит к ремоделированию сосудистой стенки, а параллельно с сосудистыми изменениями формируются структурно-функциональные нарушения сердца. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности при сахарном диабете, в настоящем исследовании был проведён анализ состояния сердечно-сосудистой системы у детей с СД1 [27, 38, 49, 66, 69, 114, 149, 177].

6.1 Данные эхокардиографии у детей с диабетической нефропатией

Были изучены данные эхокардиографии у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия поражения почек. Дети с сахарным диабетом 1 типа без поражения почек демонстрировали несколько более высокие показатели Эхо-КГ по сравнению с контрольной группой, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$ для всех показателей). Наибольший интерес представляли данные пациентов с сахарным диабетом 1 типа и поражением почек: у них отмечено статистически значимое увеличение ТЗСЛЖ ($p = 0,046$), тогда как остальные изменения показателей эхокардиографии (по данным однофакторного дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса) статистической значимости не достигли ($p > 0,05$) (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Структурно-функциональные показатели сердца в обследуемых группах

Показатель	Исследуемые группы, (M±σ) / Me [IQR]			p
	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=13)	Контрольная группа (n=20)	
Размеры ЛП (см)	2,65±0,25	2,55±0,34	2,41±0,21	0,234
КДР (см)	4,57±0,35	4,28±0,33	4,19±0,32	0,054
КСР (см)	2,83±0,24	2,69±0,2	2,62±0,18	0,19
МЖП (см)	0,68±0,12	0,63±0,09	0,62±0,08	0,579
ТЗСЛЖ (см)	0,69±0,08	0,63±0,08	0,58±0,07	0,046 p₁₋₃=0,024
ФВ (%)	65,5 [62-69]	69 [65-71]	65 [64-70]	0,718

Примечание – 1 – Группа 1; 2- Группа 1; 3- контрольная группа

Дополнительно были сопоставлены показатели, характеризующие гипертрофию отделов сердца, — масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка (рассчитанный на рост^{2,7} и на площадь поверхности тела) и индекс относительной толщины стенки левого желудочка. Результаты, полученные с помощью однофакторного дисперсионного анализа (для нормально распределённых показателей) и критерия Краскела-Уоллиса (для отличных от нормального распределения), представлены в Таблице 6.2

Таблица 6.2 – Результаты сравнения показателей эхокардиографии в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=13)	Контрольная группа (n=20)	p
ММЛЖ (г) M±σ	98,8±19,8	83,8±31,8	73,6±18,4	0,017 p₁₋₃=0,018

Продолжение Таблицы 6.2

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=13)	Контрольная группа (n=20)	p
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 p₁₋₂=0,037 p₁₋₃=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 p₁₋₂=0,048 p₁₋₃=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

Примечание – 1 – Группа 1; 2- Группа 1; 3- контрольная группа

Показано, что ММЛЖ и ИММЛЖ, независимо от способа расчёта, статистически значимо увеличивались у детей с СД1 ($p < 0,05$); у пациентов с СД1 и поражением почек ММЛЖ была в 1,5 раза выше, чем в группе контроля ($p = 0,017$).

Индивидуальный анализ ИММЛЖ, рассчитанного на рост^{2,7}, показал, что значения, соответствующие 99-му перцентилю распределения (47,58 г/м^{2,7} у мальчиков и 44,38 г/м^{2,7} у девочек) и свидетельствующие о гипертрофии миокарда левого желудочка, имели 2 (16,7 %) детей с СД1 и поражением почек и 1 (7,7 %) ребенок с СД1 без поражения почек.

Отдельно была выделена группа пациентов с пограничными значениями ИММЛЖ на рост^{2,7}, соответствующими 95-му перцентилю распределения (36,88 г/м^{2,7} у мальчиков и 39,36 г/м^{2,7} у девочек) — в неё вошли 3 (25 %) детей с СД1 и поражением почек и 2 (15,4 %) детей с СД1 без поражения почек; эти пациенты составляют группу высокого риска формирования гипертрофии миокарда левого желудочка.

Показатели, характеризующие гипертрофию отделов сердца, были также проанализированы в зависимости от стадии ХБП (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Результаты сравнения показателей эхокардиографии в зависимости от стадии ХБП

Показатели	ХБП 1 ст (n=6)	ХБП 2 ст (n=6)	Контрольная группа (n=22)	p
ММЛЖ (г) M±σ	96,1±21,8	101,5±33,2	73,6±18,4	<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
ИММЛЖ (г/м ^{2,7}) Me [IQR]	32 [19,1-37,8]	33 [22,5-38,8]	21,4 [20,4-22,8]	<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
ИММЛЖ (г/м ²) Me [IQR]	65,2 [51,3-74,4]	71,2 [50,9-78,1]	48,6 [38-56,9]	<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
ИОТС Me [IQR]	0,29 [0,27-0,37]	0,31 [0,28-0,38]	0,28 [0,26-0,31]	0,078

Примечание – 1 – ХБП 1 ст; 2- ХБП 2 ст; 3- контрольная группа

Установлено, что ММЛЖ и ИММЛЖ, независимо от способа расчёта, статистически значимо 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.

Был выполнен непараметрический корреляционный анализ методом ρ Спирмена связи ИММЛЖ с содержанием эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови. Выявлена слабая прямая корреляция между уровнем эндотелина-1 с ИММЛЖ ($p=0,025$, $\rho=0,296$), а также слабая обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 ($p=0,038$, $\rho=0,272$). Результаты представлены в Таблице 6.4

Таблица 6.4 – Характеристики корреляций показателей эхокардиографии и содержания в плазме крови эндотелина-1 и оксида азота

Показатели	Показатели Эхо-КГ	
	ИММЛЖ	
	ρ Спирмена	ρ
Эндотелин-1, пг/мл	0,296	0,025
Оксид азота, мкмоль/л	-0,29	0,735
NO/ЭТ-1, усл. ед.	-0,272	0,038

6.2 Толщина комплекса интима медиа общих сонных артерий у детей с диабетической нефропатией

Следующим этапом данной работы было исследования ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа. Результаты определения толщины комплекса интимы медиа общей сонной артерии справа и слева показали статистически значимое их утолщение в группе детей с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Данные были рассчитаны с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Сравнение ТКИМ ОСА в основной и контрольной группах

Показатели, мм	Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=30)	ρ
ТКИМ ОСА справа, Me [IQR]	0,48 [0,44-0,5]	0,42 [0,42-0,44]	0,001
ТКИМ ОСА слева, Me [IQR]	0,485 [0,43-0,5]	0,43 [0,42-0,44]	0,004
ТКИМ 95 перцентиль, Me [IQR]	0,463 [0,457-0,464]	0,462 [0,458-0,468]	0,641

Продолжение Таблицы 6.5

Показатели, мм	Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=30)	p
Утолщение более 95 перцентиля справа, Ме [IQR]	0,237 [0,007-0,37]	-,038 [-0,051;-0,024]	<0,001
Утолщение более 95 перцентиля слева, Ме [IQR]	0,195 [-0,25-0,42]	-0,032 [-0,042;-0,024]	0,002

У детей с сахарным диабетом 1 типа утолщение комплекса интима медиа встречалось в 74,3 % (n=26). Одномоментно утолщение ТКИМ ОСА с обеих сторон было в 65,4 % (n=17); только справа – 26,9 % (n=7), медиана утолщения ТКИМ ОСА выше 95 перцентиля справа составила 0,237 [0,007-0,37] мм ($p < 0,001$); изменения ТКИМ только левой ОСА встречались в 7,7 % случаев (n=2), превышение ТКИМ более 95 перцентиля составило 0,195 [-0,25-0,42] мм ($p = 0,002$). ТКИМ ОСА с обеих сторон у детей с сахарным диабетом 1 типа был статистически значимо выше по сравнению с детьми из контрольной группы ($p = 0,001$ и $p = 0,004$, справа и слева соответственно).

Асимметричность утолщения ТКИМ ОСА обусловлена анатомическими и гемодинамическими различиями между сонными артериями: правая ОСА отходит от плечеголовного ствола, левая — непосредственно от дуги аорты, что определяет различное пульсовое давление и характер турбулентности кровотока в каждом из сосудов. В зонах сниженного напряжения сдвига эндотелий активируется интенсивнее, что ускоряет субэндотелиальное воспаление и структурную перестройку сосудистой стенки, реализуясь в асимметричное нарастание ТКИМ в зависимости от преобладающего патогенетического воздействия — гемодинамического или атерогенного [97, 106, 174].

У детей с диабетической нефропатией утолщение ТКИМ ОСА выявлялось в 86,7 % случаев (n=13). Показатели ТКИМ справа у детей с СД1 и поражением почек оказались статистически значимо выше как по сравнению с детьми с СД1 без поражения почек ($p = 0,047$), так и по сравнению с контролем ($p = 0,002$), тогда как

ТКИМ слева была выше у детей с СД1 по сравнению с контролем ($p=0,013$) независимо от наличия поражения почек (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Показатели ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа с поражением и без поражения почек

Показатели, мм	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=20)	Контрольная группа (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 $p_{1-2}=0,198$ $p_{1-3}=0,031$ $p_{2-3}=0,015$
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 перцентил справа, Me [IQR]	0,037 [0,003-0,049]	0,009 [-0,029-0,025]	-,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 перцентил слева, Me [IQR]	-0,001 [-0,014- 0,041]	-0,005 [-0,029-0,037]	-0,032 [-0,042;-0,024]	0,004 $p_{1-2}=0,377$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-3}=0,018$

Примечание – 1 – Группа 1; 2- Группа 2; 3- контрольная группа

Для наглядной визуализации изменений толщины комплекса интима-медиа у условно здоровых детей и детей с СД1 и ДН проведено сравнение этого показателя у пациентов из контрольной группы, группы с СД1 без поражения почек в состоянии компенсации и декомпенсации углеводного обмена, а также у детей с СД1 с поражением почек. Для проведения анализа был использован однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

При анализе ТКИМ установлено последовательное нарастание показателей с обеих сторон по мере прогрессирования метаболических проявлений и присоединения ДН: минимальные значения выявлены в контрольной группе (Ме 0,42 мм справа и 0,43 мм слева), а максимальные у пациентов Группы 1 – 0,49 мм справа и 0,50 мм слева ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) (Рисунок 6.1).

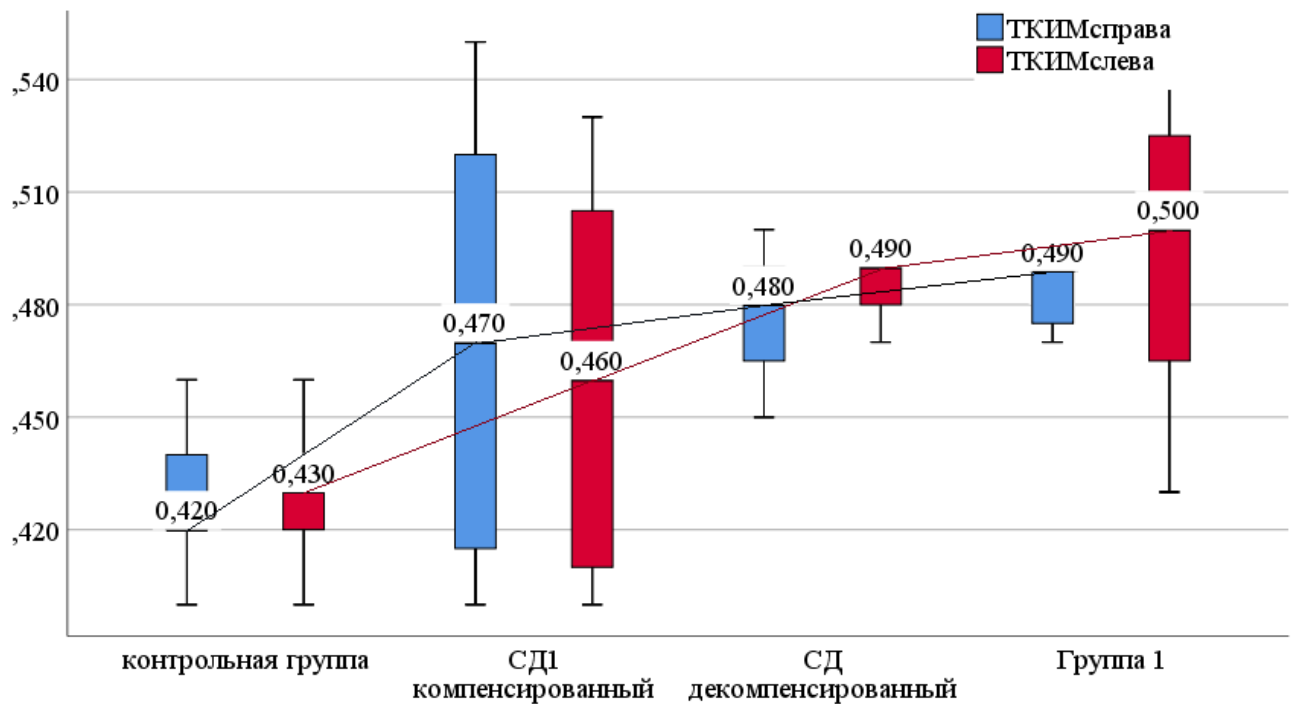


Рисунок 6.1 – ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек

Сравнение толщины комплекса интима-медиа правой и левой сонных артерий у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия дислипидемии (критерий Манна-Уитни) выявило статистически значимые различия слева ($p = 0,043$), тогда как справа различия значимости не достигли ($p = 0,118$). Данные представлены на Рисунке 6.2.

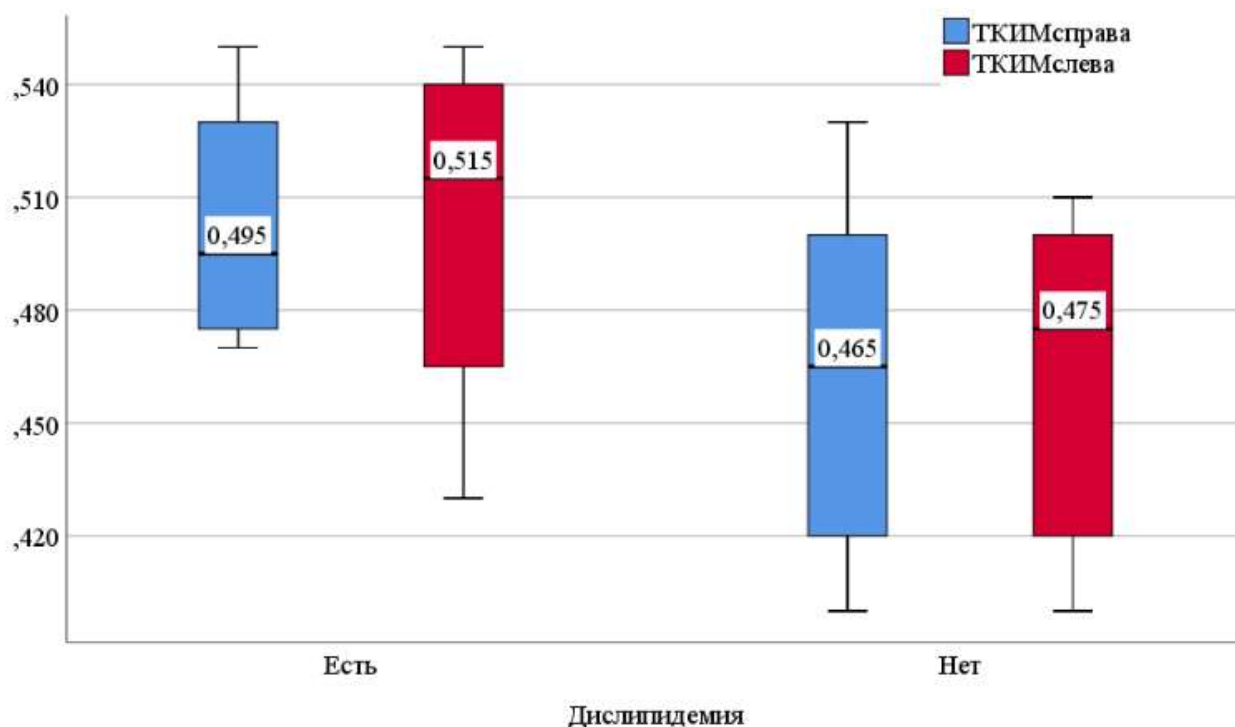


Рисунок 6.2 – ТКИМ ОСА справа и слева в зависимости от наличия дислипидемии у детей с сахарным диабетом 1 типа

Была проведена оценка показателей ТКИМ в зависимости от наличия и отсутствия других специфических осложнений сахарного диабета 1 типа. Показатель ТКИМ был статистически значимо выше у детей с диабетической полинейропатией ($p=0,048$), ретинопатией ($p=0,049$) и макрососудистыми осложнениями ($p=0,018$). Данные были рассчитаны с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и представлены в Таблице 6.7.

Таблица 6.7 – Сравнение ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений

Осложнение	ТКИМ ОСА (мм)		p
	Me [IQR]		
	Есть осложнение	Нет осложнения	
Ретинопатия	0,51 [0,51-0,52]	0,46 [0,43-0,495]	0,049
Нейропатия	0,515 [0,5-0,53]	0,445 [0,425-0,485]	0,038
Макрососудистые осложнения	0,51 [0,5-0,53]	0,43 [0,41-0,505]	0,018

Корреляционный анализ по ρ Спирмену связи ТКИМ ОСА с лабораторными показателями у детей с СД1 выявил прямые корреляции ТКИМ с длительностью заболевания ($p=0,042$, $\rho=0,548$), уровнем гликированного гемоглобина ($p=0,049$, $\rho=0,464$), эндотелином-1 ($p=0,025$, $\rho=0,489$) и L-FABP ($p=0,023$, $\rho=0,546$) (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Корреляция ТКИМ ОСА с клиническими и лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа

Показатели		Длительность СД1	HbA1C	ЭТ-1	L-FABP
ТКИМ	ρ	0,548	0,469	0,489	0,548
	p	0,042	0,049	0,045	0,043

Была оценена прогностическая значимость изучаемых маркеров в отношении вероятности утолщения ТКИМ ОСА у детей с СД1; методом бинарной логистической регрессии построена прогностическая модель вероятности превышения ТКИМ 95-го перцентиля в зависимости от лабораторно-клинических данных, описываемая уравнением (13):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100 \%$$

$$z = -1,49 + 0,72 * X_{\text{ДЗ}} - 0,21 * X_{\text{ГР}} + 0,098 * X_{\text{ЭТ}} \quad (13)$$

где P – вероятность увеличения ТКИМ выше 95 перцентиля (%), $X_{\text{ДЗ}}$ – длительность заболевания (лет), $X_{\text{ГР}}$ – группа контроля гликемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ЭТ}}$ – уровень эндотелина-1 в плазме крови (пг/мл).

Построенная регрессионная модель (13) статистически значима ($p=0,028$); согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, включённые в неё факторы объясняют 52,1 % дисперсии вероятности превышения ТКИМ 95-го перцентиля у детей с СД1. Концентрация ЭТ-1 и длительность заболевания были прямо связаны с вероятностью утолщения ТКИМ, а уровень контроля гликемии — обратно; при пороговом значении логистической функции $P=50 \%$ (значения выше

расценивались как высокий риск) чувствительность и специфичность модели (13) составили 83,3 % и 71,4 % соответственно.

Данные проведенного корреляционного анализа связи по методу ρ Спирмена ТКИМ ОСА с клиническими и лабораторными показателями у детей с диабетической нефропатией представлены в Таблице 6.9. Выявлена прямая корреляция между ТКИМ с возрастом ($p=0,046$, $\rho=0,659$), длительностью ДН ($p=0,021$, $\rho=0,785$), ЛПНП ($p=0,049$, $\rho=0,659$) и L-FABP ($p=0,015$, $\rho=0,810$).

Таблица 6.9 – Корреляция ТКИМ ОСА с клиническими и лабораторными показателями у детей с диабетической нефропатией

Показатели		Возраст	Длительность ДН	ЛПНП	L-FABP
ТКИМ	ρ	0,659	0,785	0,659	0,810
	p	0,046	0,021	0,049	0,015

При анализе полученных данных методом множественной линейной регрессии выявлена зависимость ТКИМ от некоторых клинико-лабораторных данных. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (14):

$$Y_{\text{тким}} = 0,357 + 0,006 \cdot X_{\text{дз}} + 0,019 \cdot X_{\text{L-FABP}} \quad (14)$$

где $Y_{\text{тким}}$ – толщина комплекса интима-медиа (мм), $X_{\text{дз}}$ – длительность диабетической нефропатии (лет), $X_{\text{L-FABP}}$ – концентрация L-FABP в моче (нг/мл).

При увеличении длительности заболевания на 1 год следует ожидать увеличения ТКИМ на 0,006 мм (95 % ДИ: 0,002-0,011; $p=0,014$), увеличение концентрации L-FABP связано с увеличением ТКИМ на 0,019 мм. (95 % ДИ: 0,007-0,032; $p=0,005$) (при условии неизменных значений другого фактора).

Полученная модель (14) характеризуется коэффициентом корреляции 0,776, что по шкале Чеддока соответствует сильной тесноте связи ($p=0,006$); включённые в неё факторы, согласно коэффициенту детерминации, объясняют 53 % дисперсии толщины комплекса интима-медиа.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенных структурно-функциональных изменениях сердца и сосудистой стенки у детей с сахарным диабетом 1 типа и ДН, нарастающих по мере прогрессирования диабетической нефропатии. Установлено развитие признаков гипертрофии миокарда левого желудочка, проявляющегося увеличением ММЛЖ и ИММЛЖ при наличии ДН. Выявлено утолщение ТКИМ ОСА выявленное у 76 % детей с СД1 и 86,7 % детей с ДН. У детей с диабетической нефропатией установлена высокая корреляционная взаимосвязь ТКИМ с уровнем L-FABP и длительностью ДН, а факторы разработанной регрессионной модели объясняют 52,1 % дисперсии ТКИМ ОСА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа – хроническое заболевание из категории социально значимых неинфекционных, связанное с абсолютным дефицитом инсулина [14, 15]. Уровень заболеваемости СД1 ежегодно увеличивается: по данным Атласа Международной диабетической федерации 2021 года, число детей с СД1 в мире составляет 1,2 млн [120], а распространённость в Российской Федерации достигает 193 на 100 тыс. населения [48, 88]. Диабетическая нефропатия занимает одно из ведущих мест в структуре осложнений сахарного диабета 1 типа и является одной из наиболее частых причин формирования хронической болезни почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. Терминальная хроническая почечная недостаточность, в исходе диабетической нефропатии, представляет серьёзную медицинскую, социальную и экономическую проблему [2, 22, 29, 80].

В настоящее время при изучении механизмов формирования и прогрессирования диабетической нефропатии у детей большое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции сосудов как локально в почке, так и в системном сосудистом русле. В ряде исследований было показано как активированный сосудистый эндотелий, являясь структурно-функциональной единицей, объединяет процессы воспаления с внутрисосудистой коагуляцией, фибринолизом и реологическими изменениями в почках. При этом эндотелиальная дисфункция рассматривается как центральное звено в патогенезе многих заболеваний, в том числе диабетической нефропатии и является независимым фактором риска её прогрессирования [4, 42, 61, 62, 68, 86].

Наряду с ЭД важную роль в развитии ранних структурных изменений почечной ткани играет повреждение тубулоинтерстициальной ткани, нередко предшествующее появлению альбуминурии. 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 [7, 34, 147, 163, 187, 194, 202]. Это подтверждается

данными морфологических исследований, согласно которым у пациентов с СД1 нарастание тубулоинтерстициального фиброза тесно коррелирует со снижением рСКФ, тогда как корреляция со степенью гломерулярного поражения может оказываться слабее [96, 132, 146, 185].

Таким образом, взаимосвязь эндотелиальной и тубулоинтерстициальной дисфункций с поражением почек при СД1 у детей, особенно на ранних этапах заболевания, остаётся недостаточно изученной; отдельного внимания также требует состояние сердечно-сосудистой системы у детей с диабетической нефропатией и формирующейся ХБП в рамках ренокардиального синдрома.

Целью данного исследования явилось определение клинικο-диагностического значения маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей тубулоинтерстициального поражения почек у детей с сахарным диабетом I типа для ранней диагностики диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых изменений.

Было проведено одномоментное проспективное когортное исследование с поперечным срезом. Обследовано 120 детей в возрасте от 5 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении и поликлинике №3 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ». Основную группу составили 87 пациентов с СД1, которые были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков поражения почек: Группу 1 составили 40 пациентов (46 %), имеющих признаки поражения почек — снижение рСКФ менее 90 мл/мин/1,73м², микроальбуминурию более 20 мг/л, протеинурию, структурные изменения почек по данным ультразвукового исследования или гиперфильтрацию (рСКФ >140 мл/мин/1,73м²) — в течение 3 месяцев; Группу 2 составили 47 пациентов (54 %) без признаков поражения почек на момент включения в исследование. Контрольную группу составили 33 условно здоровых ребёнка. Обследование детей включало в себя изучение анамнеза, клинической картины, данных объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований. Специальные методы исследования включали определение маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови — эндотелина-

1 методом иммуноферментного твердофазного анализа ELISA и оксида азота методом микропланшетного ридера; маркеров тубулоинтерстициального повреждения в моче — NGAL и L-FABP — методом иммуноферментного анализа; ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии; эхокардиографию по стандартному протоколу с оценкой индексов массы миокарда левого желудочка (Devereux R., 1986) [55]. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 с применением методов параметрического и непараметрического анализа.

Анализ клинической характеристики включённых в исследование пациентов показал равное соотношение полов в Группе 1 (по 50 %, $n=20$) и близкое к равному в Группе 2 (51,1 % и 48,9 %, $n=24$ и $n=23$ соответственно); значимых различий половой структуры между группами не выявлено ($p=0,861$). Средний возраст детей с поражением почек составил 14 [11–16,5] лет, без поражения почек — 12 [8,5–15] лет, различия были статистически не значимы ($p=0,141$): наибольшую долю в Группе 1 составляли подростки от 15 до 17 лет (45 %), в Группе 2 преобладали дети от 10 до 15 лет (40,4 %) ($p=0,237$). При анализе длительности сахарного диабета 1 типа общие различия между группами не достигали статистической значимости ($p=0,115$), однако у детей с длительностью СД1 более 5 лет стаж в Группе 1 был значимо выше по сравнению с Группой 2 (8 [7–11] лет и 7 [6–8] лет; $p=0,04$), что подтверждает роль длительности заболевания как фактора риска формирования нефропатии.

Анализ уровня гликемического контроля показал, что состояние компенсации и субкомпенсации ($HbA1c < 8,5$ %) отмечалось у 35 % детей с поражением почек и у 48,9% без поражения почек; состояние хронической декомпенсации ($HbA1c 8,6-11,8$ %) — у 40 % и 29,8 % соответственно; выраженная декомпенсация ($HbA1c > 11,9$ %) — у 25 % и 21,5 % соответственно. Различия между группами по уровню гликемического контроля были статистически значимы ($p=0,047$).

Дислипидемия выявлена у 42,5 % детей с поражением почек и у 31,9 % без поражения почек ($p=0,213$). При стратификации детей по стадиям ХБП

установлено, что уровни холестерина, ЛПНП и индекс атерогенности были статистически значимо выше при ХБП 2 стадии по сравнению с ХБП 1 стадии (холестерин: 4,28 [3,67–5,06] и 3,64 [3,29–4,23] ммоль/л соответственно ($p=0,033$); ЛПНП: 2,36 [2,04–2,96] и 1,93 [1,75–2,7] ммоль/л соответственно ($p=0,049$); индекс атерогенности 2,4 [1,34–2,24] и 1,66 [1,33–2,43] соответственно ($p=0,042$)), что свидетельствует о роли дислипидемии, в частности ЛПНП, в прогрессировании диабетической нефропатии. Уровень триглицеридов и ЛПВП у детей с СД1 в зависимости от стадии ХБП был статистически не значим (триглицериды: 0,87 [0,7–1,09] и 0,91 [0,64–1,25] ммоль/л соответственно ($p=0,871$); ЛПВП: 1,38 [0,99–1,72] и 1,06 [1,02–1,2] ммоль/л соответственно ($p=0,246$)).

При динамическом наблюдении в течение 2 лет установлено, что у 25,5 % детей без исходного поражения почек выявлена микроальбуминурия, протеинурия или снижение рСКФ, такие же изменения выявлены в 58,3 % случаев у детей с гиперfiltrацией, что в 3,8 раза превышало аналогичный показатель в группе без исходного поражения почек ($p=0,048$; 95 % ДИ: 1,02–15,73). Это подтверждает роль гиперfiltrации, как раннего маркера гломерулярной дисфункции, требующего активного мониторинга [8, 22, 51, 134]. Прогностически значимым маркером формирования поражения почек в течение 2 лет наблюдения оказался уровень ЛПНП (AUC=0,81; 95 % ДИ: 0,636–0,984; cut-off 2,73 ммоль/л; чувствительность 80 %, специфичность 80 %; $p=0,035$).

В соответствии с поставленными задачами были изучены маркеры эндотелиальной дисфункции — эндотелин-1 и оксид азота в плазме крови. Эндотелин-1 — мощный вазоконстриктор, синтезируемый при повреждении сосудистого эндотелия, при повышении концентрации вызывает спазм клубочковых артериол (преимущественно эфферентной) с нарастанием внутриклубочковой гипертензии и прогрессированием гломерулосклероза. Оксид азота, напротив, служит ключевым регулятором местного сосудистого тонуса и антагонистом таких мощных вазоконстрикторов, как эндотелин-1 и ангиотензин II; снижение его продукции при дисфункции эндотелия не компенсируется соседними

клетками, что приводит к стойкому нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации.

Проведённый статистический анализ показал, что у детей с СД1 содержание ЭТ-1 в плазме крови (9,75 [7,05–15,6] пг/мл) и оксида азота (22,5 [16,8–40,05] мкмоль/л) были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (ЭТ-1 — 6,1 [4,9–7,3] пг/мл; NO — 11,5 [9,5–15,9] мкмоль/л; $p < 0,001$ соответственно). Необходимо отметить, что повышение NO в основной группе носит компенсаторный характер: в условиях нарастающей вазоконстрикции, обусловленной гиперпродукцией ЭТ-1, эндотелий усиливает выброс оксида азота, стремясь поддержать сосудистый тонус. Соотношение NO/ЭТ-1 в основной группе в целом статистически значимо не отличалось от контроля (2,06 [1,35–3,37] и 2,22 [1,46–3,22] усл. ед. соответственно ($p = 0,828$)). При сравнении показателей ЭД у детей с СД1 в зависимости от наличия поражения почек выявлено статистически значимое повышение ЭТ-1 в Группе 1 по сравнению с Группой 2 (10,2 [7,8–17,5] и 8,7 [6,95–13,2] пг/мл соответственно ($p = 0,048$)), снижение NO (20 [11,5–29,5] и 27,25 [20–50] мкмоль/л соответственно ($p = 0,024$)) и значимое снижение соотношения NO/ЭТ-1 (1,83 [1,11–2,52] и 2,54 [1,56–3,8] усл. ед. соответственно ($p = 0,029$)). Полученные данные указывают на то, что истощение компенсаторных возможностей эндотелия и сдвиг баланса вазоактивных медиаторов в сторону вазоконстрикции происходят именно в группе пациентов с сформированным поражением почек.

Проведённый анализ показал, что эндотелиальная дисфункция усиливается по мере нарастания стадии ХБП: максимальные значения ЭТ-1 зафиксированы при ХБП 2 стадии (10,5 [7,9–13,8] пг/мл, $p < 0,001$), уровень NO последовательно снижался с минимумом также при ХБП 2 стадии ($p = 0,004$), а соотношение NO/ЭТ-1 достоверно уменьшалось параллельно со снижением рСКФ ($p = 0,043$). Установленная зависимость соотношения NO/ЭТ-1 от рСКФ описывается уравнением регрессии: $Y_{(NO/ЭТ-1)} = -1,47 + 0,04 \cdot X_{СКФ}$, что свидетельствует о том, что снижение рСКФ на каждую единицу сопровождается уменьшением соотношения

NO/ЭТ-1, отражая прогрессирующее нарастание эндотелиальной дисфункции по мере ухудшения функции почек.

Особый интерес представляли показатели ЭД у детей с гиперфилтацией: уровень ЭТ-1 у них был статистически значимо выше как относительно контроля ($p < 0,001$), так и относительно детей без поражения почек ($p = 0,032$), при этом уровень NO также оказался повышен ($p = 0,018$ и $p = 0,047$ соответственно). Соотношение NO/ЭТ-1 в этой группе было достоверно снижено по сравнению и с контролем ($p = 0,046$), и с детьми с СД1 без поражения почек ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии ЭД ещё до формирования классических признаков нефропатии. Высокая концентрация NO отражает компенсацию прогрессирующей вазоконстрикции, тогда как относительное преобладание ЭТ-1 указывает на начинающееся истощение этих компенсаторных механизмов.

Анализ показателей ЭД в зависимости от уровня гликемического контроля выявил статистически значимое повышение ЭТ-1 у детей с хронической декомпенсацией ($p = 0,047$) и снижение соотношения NO/ЭТ-1 в этой группе по сравнению с детьми в состоянии компенсации ($p = 0,041$). Оценка ЭД в зависимости от наличия дислипидемии показала, что у детей с дислипидемией уровень ЭТ-1 значимо выше ($10,1 [7,95-17,1]$ пг/мл), чем без неё ($9,1 [6,5-12]$ пг/мл; $p = 0,046$), что подтверждает патогенетическую роль атерогенной дислипидемии, как следствия длительного неудовлетворительного гликемического контроля, в усилении эндотелиального повреждения. Корреляционный анализ по методу ρ Спирмена у детей с СД1 в целом выявил статистически значимую прямую корреляцию уровня ЭТ-1 с уровнем гликированного гемоглобина ($\rho = 0,209$; $p = 0,049$), общим холестерином ($\rho = 0,541$; $p = 0,025$) и ЛПНП ($\rho = 0,570$; $p = 0,017$), протеинурией ($\rho = 0,204$; $p = 0,046$), а также обратную корреляцию NO с уровнем HbA1c ($\rho = -0,282$; $p = 0,038$). У детей с диабетической нефропатией установлена прямая корреляция ЭТ-1 с HbA1c ($\rho = 0,410$; $p = 0,038$) и протеинурией ($\rho = 0,446$; $p = 0,012$), прямая корреляция NO с pСКФ ($\rho = 0,508$; $p = 0,037$), а соотношение NO/ЭТ-1 коррелировало с pСКФ ($\rho = 0,620$; $p = 0,008$), МАУ ($\rho = -0,410$; $p = 0,032$) и протеинурией ($\rho = -0,298$; $p = 0,047$). Дополнительно выявлено статистически значимое повышение ЭТ-1 у

детей с диабетической ретинопатией ($p=0,041$) и макрососудистыми осложнениями: артериальной гипертензией и хронической артериальной недостаточностью ($p=0,046$), что говорит о системном характере эндотелиального повреждения при СД1. Разработанная методом бинарной логистической регрессии прогностическая модель выявления поражения почек у детей с СД1 при длительности заболевания менее 5 лет (на основе длительности болезни, уровня контроля гликемии и оксида азота) была статистически значимой ($p=0,002$), с чувствительностью 77,3 % и специфичностью 73,3 %.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с диабетической нефропатией при сахарном диабете 1 типа наблюдается эндотелиальная дисфункция, определяющаяся уже на ранних стадиях заболевания, в том числе при гиперfiltrации, предшествующей появлению микроальбуминурии. Выраженность ЭД нарастает по мере прогрессирования поражения почек, зависит от декомпенсации гликемии и наличия дислипидемии, а также коррелирует с другими диабет-индуцированными осложнениями СД1. Следует констатировать, что эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как один из основных факторов, способствующих прогрессированию патологического процесса в почках у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Следующим этапом данной работы явилось изучение маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек — L-FABP и NGAL. L-FABP — внутриклеточный транспортный белок проксимальных канальцев, выполняющий защитную функцию в условиях ишемического и оксидативного стресса; его экскреция с мочой нарастает уже на стадии функциональной перегрузки тубулярного эпителия, нередко до появления морфологически верифицируемых изменений [110, 188, 202]. NGAL является белком семейства липокалинов, экспрессия которого в клетках петли Генле и собирательных трубчатках многократно возрастает при структурном повреждении тубулярного эпителия; его концентрация в моче отражает степень активного канальцевого повреждения [168, 193].

Проведённый анализ показал, что уровень L-FABP в моче был статистически значимо повышен у детей с СД1 (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 ДН сопровождается нарастанием экскреции данного показателя и зависит от стадии ХБП ($p < 0,05$); при ХБП 1 стадии — 4,7 [3,3–6,9] нг/мл, а при ХБП 2 стадии – 5,9 [3,8–6,7] нг/мл ($p = 0,035$).

Уровень NGAL в моче в основной группе статистически значимо не отличался от контрольной группы (2 [0,6–13,5] и 1,75 [0,76–2,8] нг/мл, соответственно ($p = 0,249$)). Вместе с тем у детей с признаками поражения почек (Группа 1) концентрация NGAL в моче более чем в 3 раза превышала таковую в Группе 2 (4,8 [1,4–22,5] и 1,8 [0,58–8] нг/мл соответственно ($p = 0,046$)), а также была значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,048$). При анализе в зависимости от стадии ХБП установлено последовательное нарастание мочевой экскреции NGAL: при ХБП 1 стадии — 3,5 [1,1–17,5] нг/мл, при ХБП 2 стадии — 7,4 [2,8–12,8] нг/мл ($p = 0,026$), что свидетельствует о нарастании структурного тубулярного повреждения параллельно со снижением рСКФ.

Важным результатом явилось выявление зависимости уровня мочевой экскреции NGAL от степени декомпенсации гликемии: у детей с выраженной декомпенсацией концентрация NGAL в моче (16,75 [2,7–35] нг/мл) была статистически значимо выше по сравнению с группами с компенсацией (1,7 [0,55–7,5] нг/мл ($p = 0,018$)), субкомпенсацией (1,9 [0,6–4,5] нг/мл ($p = 0,009$)) и хронической декомпенсацией (1,35 [0,48–4] нг/мл ($p = 0,006$)). Уровень L-FABP в моче имел тенденцию к увеличению по мере ухудшения контроля гликемии (4,1 [3,25–5,9] нг/мл при компенсации и 5,9 [3,9–6,3] нг/мл при выраженной декомпенсации) ($p = 0,149$). Полученные данные свидетельствуют о том, что острые эпизоды выраженной гипергликемии оказывают непосредственное структурное повреждающее действие на тубулярный эпителий.

При анализе зависимости тубулоинтерстициальных маркеров от наличия дислипидемии статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Также не выявлено значимых изменений данных маркеров в зависимости от других диабет-

индуцированных осложнений СД1 ($p > 0,05$), что указывает на специфичность изучаемых маркеров в отношении поражения почек.

Данные проведенного корреляционного анализа по методу Спирмена показали, что уровень L-FABP в моче имел прямую корреляцию с длительностью заболевания ($p = 0,209$; $p = 0,05$) и уровнем ЭТ-1 в плазме крови ($p = 0,332$; $p < 0,001$). Корреляция была подтверждена уравнением парной линейной регрессии: $Y_{L-FABP} = 4,316 + 0,02 \cdot X_{ЭТ-1}$, согласно которой при увеличении концентрации ЭТ-1 на 1 пг/мл следует ожидать увеличения L-FABP на 0,02 нг/мл ($p = 0,022$; $R^2 = 0,173$). Данное взаимодействие обусловлено тем, что ЭТ-1, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает сужение перитубулярных капилляров и *vas recta*, питающих проксимальные каналы; в результате тубулярный эпителий испытывает хроническую гипоксию и ишемию, что приводит к нарастанию окислительного стресса и усиленному выбросу L-FABP в мочу — маркера ишемического и оксидативного повреждения канальцев. Таким образом, взаимосвязь L-FABP с ЭТ-1 указывает на патогенетическую сопряженность тубулярного повреждения и эндотелиальной дисфункции в рамках единого механизма диабетической нефропатии [125, 166, 180, 197].

Уровень мочевой экскреции NGAL имел прямую корреляцию с длительностью СД1 ($p = 0,250$; $p = 0,046$), уровнем гликированного гемоглобина ($p = 0,218$; $p = 0,047$), МАУ ($p = 0,296$; $p = 0,008$), протеинурией ($p = 0,220$; $p = 0,046$) и ЭТ-1 ($p = 0,199$; $p = 0,042$), а также обратную корреляцию с рСКФ ($p = -0,285$; $p = 0,046$). Для L-FABP в моче выявлена прямая корреляция с длительностью заболевания ($p = 0,209$; $p = 0,046$), ЭТ-1 ($p = 0,332$; $p < 0,001$) и МАУ ($p = 0,267$; $p = 0,046$), а также обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 ($p = -0,237$; $p = 0,048$). У детей с длительностью СД1 более 5 лет связь NGAL в моче становится заметной ($p = 0,547$; $p = 0,003$), что свидетельствует о нарастающих структурных изменениях тубулоинтерстициальной ткани по мере хронизации заболевания.

По данным динамического наблюдения, прогностически значимым маркером выявления последующего поражения почек в течение 2 лет в группе детей без исходной нефропатии явился уровень L-FABP ($p = 0,046$): ROC-кривая

характеризовалась $AUC=0,76$ (95 % ДИ: 0,65–0,84; cut-off 4,025 нг/мл; чувствительность 62,3 %, специфичность 69,1 %). Прогностическая модель для выявления поражения почек у детей с СД1 на основе NGAL также оказалась статистически значимой ($p=0,009$): $AUC=0,67$ (95 % ДИ: 0,55–0,8; cut-off 2 нг/мл; чувствительность 70,1 %, специфичность 62,8 %).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что L-FABP является маркером раннего тубулярного повреждения при СД1 — его уровень повышен у детей уже на доклинической стадии ДН и нарастает по мере увеличения длительности заболевания. NGAL, напротив, отражает уже сформированное поражение тубулярного аппарата и наиболее информативен при наличии выраженной нефропатии и декомпенсации гликемии. Эти два маркера взаимно дополняют друг друга, и их совместное использование расширяет диагностические возможности в отношении раннего выявления поражения почек при СД1 у детей. Следует отметить, что взаимосвязь тубулоинтерстициального повреждения и эндотелиальной дисфункции патогенетически обоснована и подтверждается корреляцией L-FABP с ЭТ-1.

Наиболее частой причиной смерти пациентов с хронической почечной недостаточностью являются осложнения, обусловленные кардиоваскулярной патологией, что во многом определяет исходы лечения ХБП [66, 67]. Исходя из этого, следующим этапом диссертационной работы явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы у детей с поражением почек при СД1. Была проведена оценка структурно-функционального состояния сердца методом эхокардиографии и состояния сосудистой стенки путём измерения ТКИМ ОСА.

Анализ данных эхокардиографии в зависимости от наличия поражения почек показал, что у детей с СД1 без поражения почек показатели Эхо-КГ были несколько выше, чем в контроле, но без статистической значимости ($p>0,05$ для всех показателей). Особый интерес представили данные Группы 1 (СД1 с поражением почек), где выявлено статистически значимое увеличение ТЗСЛЖ — $0,69\pm0,08$ см и $0,58\pm0,07$ см в контроле ($p=0,024$) соответственно, тогда как толщина МЖП,

размеры ЛП, величина КСР и фракция выброса между группами не различались ($p > 0,05$ для всех показателей).

При сравнении показателей ММЛЖ и ИММЛЖ, свидетельствующих о гипертрофии миокарда левого желудочка, установлено, что эти показатели статистически значимо повышались у детей с СД1 по сравнению с контрольной группой. ММЛЖ у пациентов СД1 с поражением почек была увеличена в 1,5 раза по сравнению с группой контроля ($98,8 \pm 19,8$ г и $73,6 \pm 18,4$ г соответственно ($p = 0,017$)). ИММЛЖ, рассчитанный на рост^{2,7}, составил 33 [21,1–37,8] г/м^{2,7} в Группе 1, 25 [20,9–29,7] г/м^{2,7} в Группе 2 и 21,4 [20,4–22,8] г/м^{2,7} в контрольной группе ($p = 0,006$). ИММЛЖ, рассчитанный на площадь поверхности тела, статистически значимо различался: 71,2 [50,8–76,4] г/м² в Группе 1, 54,1 [41–71,8] г/м² в Группе 2 и 48,6 [38–56,9] г/м² в контроле ($p = 0,022$). При индивидуальной оценке ИММЛЖ на рост^{2,7} установлено, что 2 детей с поражением почек имели значения, соответствующие 99-му перцентилю ($47,58$ г/м^{2,7} для мальчиков и $44,38$ г/м^{2,7} для девочек), что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка; ещё 3 детей имели погранично высокие значения (95-й перцентиль), что позволяет отнести их к группе риска по формированию гипертрофии миокарда левого желудочка. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляция ИММЛЖ с уровнем ЭТ-1 ($p = 0,296$; $p = 0,025$) и обратная корреляция с соотношением NO/ЭТ-1 ($p = -0,272$; $p = 0,038$), что свидетельствует о роли эндотелиальной дисфункции в формировании гипертрофии миокарда при диабетической нефропатии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о изменениях миокарда у детей с диабетической нефропатией, нарастающих по мере прогрессирования стадии ХБП. Следует отметить, что эти изменения имеют связь преимущественно с уровнем ЭТ-1 и соотношением NO/ЭТ-1, увеличение ЭТ-1 у пациентов с ХБП сопровождается повышением ИММЛЖ, независимо от способа расчета.

Результаты определения ТКИМ ОСА показали статистически значимое её утолщение в группе детей с СД1 по сравнению с контрольной группой (справа: $0,48$ [0,44–0,5] мм и $0,42$ [0,42–0,44] мм соответственно ($p = 0,001$); слева: $0,485$ [0,43–

0,5] мм и 0,43 [0,42–0,44] мм соответственно ($p=0,004$)). Утолщение ТКИМ ОСА более 95 перцентиля выявлено у 74,3 % детей с СД1, из них одномоментно с двух сторон — в 65,4 % случаев, только справа — в 26,9 %, только слева — в 7,7 % случаев. Асимметричность утолщения ТКИМ ОСА может быть обусловлена анатомическими и гемодинамическими различиями между сонными артериями. У детей с диабетической нефропатией утолщение ТКИМ ОСА более 95 перцентиля встречалось в 86,7 % случаев, что говорит о ремоделировании сосудистой стенки. Показатели ТКИМ ОСА справа у детей с СД1 с поражением почек были статистически значимо выше (0,5 [0,46–0,51] мм) по сравнению как с детьми без поражения почек (0,47 [0,43–0,48] мм) ($p=0,047$), так и с контрольной группой ($p=0,002$). Показатели ТКИМ ОСА слева были повышены у детей с СД1 по сравнению с контролем вне зависимости от наличия или отсутствия поражения почек ($p=0,031$ и $p=0,015$, соответственно).

При оценке ТКИМ ОСА в зависимости от наличия других диабет-индуцированных осложнений СД1 выявлено ее статистически значимое утолщение у детей с диабетической ретинопатией ($p=0,049$), нейропатией ($p=0,038$) и макрососудистыми осложнениями ($p=0,018$). У детей с СД1 и дислипидемией показано значимое утолщение ТКИМ ОСА слева ($p=0,043$), тогда как различия справа не достигали статистической значимости ($p=0,118$). При ДН с дислипидемией значимое утолщение ТКИМ ОСА отмечалось с обеих сторон ($p<0,05$). Данные закономерности подчёркивают системный характер сосудистого повреждения при СД1 и тесную связь ремоделирования сосудистой стенки с совокупностью метаболических и органных нарушений.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену выявил прямую корреляцию ТКИМ ОСА с возрастом ($\rho=0,523$; $p=0,045$), длительностью СД1 ($\rho=0,548$; $p=0,042$) HbA1c ($\rho=0,464$; $p=0,049$), ЭТ-1 ($\rho=0,489$; $p=0,025$) и уровнем L-FABP ($\rho=0,543$; $p=0,023$). Параллельное нарастание ТКИМ ОСА и L-FABP свидетельствует о том, что тубулоинтерстициальное повреждение почек и сосудистое ремоделирование представляют собой взаимосвязанные проявления системной ангиопатии при сахарном диабете 1 типа. Разработанная

прогностическая модель для определения вероятности утолщения ТКИМ ОСА выше 95 перцентиля, основанная на длительности СД1, уровне гликемического контроля и ЭТ-1 (метод бинарной логистической регрессии), является статистически значимой ($p=0,028$) и характеризуется чувствительностью 83,3 % и специфичностью 71,4 %. Включённые в модель факторы определяют 52,1 % дисперсии вероятности утолщения ТКИМ ОСА выше 95 перцентиля, что позволяет использовать данную модель для прогнозирования утолщения ТКИМ ОСА у детей младше 5 лет.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенных структурно-функциональных изменениях сердца и сосудистой стенки у детей с поражением почек при сахарном диабете 1 типа, начинающихся уже на доклинической стадии ДН. Следует констатировать, что выраженность кардиоваскулярных изменений зависит от наличия и стадии поражения почек, ухудшения метаболического контроля, длительности СД1 и уровня ЭТ-1. Это подтверждает концепцию кардиоренального синдрома и единство патогенетических механизмов поражения сосудов, почек и сердца при сахарном диабете 1 типа [27, 31, 49, 66].

Обобщая результаты комплексного исследования маркеров эндотелиальной дисфункции, тубулоинтерстициального повреждения почек и состояния сердечно-сосудистой системы у детей с СД1, можно заключить, что выявленные изменения всех изучаемых показателей определяются уже на ранних стадиях заболевания еще до появления стандартных диагностических критериев диабетической нефропатии. Следует отметить, что выраженность эндотелиальной дисфункции, тубулоинтерстициального повреждения и сосудистого ремоделирования зависит от наличия и стадии поражения почек, длительности СД1 и уровня гликемического контроля. Прогностически значимыми предикторами прогрессирования диабетической болезни почек являются: уровень L-FABP ($AUC=0,76$; чувствительность 62,3 %, специфичность 69,1 %), уровень NGAL ($AUC=0,67$; чувствительность 70,1 %, специфичность 62,8 %), а также концентрация ЭТ-1 как предиктора утолщения ТКИМ ОСА (чувствительность 83,3 %, специфичность

71,4 %). Эндотелиальная дисфункция, 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 диабетической нефропатии и кардиоваскулярных осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа.

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 детей контрольной группы ($p = 0,046$). 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 ТКМ ОСА по сравнению с группой детей с СД1 без поражения почек ($p=0,047$). Утолщение ТКМ 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 L-FABP выше 4,1 нг/мл и/или NGAL выше 2 нг/мл в моче 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, гиперфльтрации и показателей тубулоинтерстициального поражения почек как маркеров оценки эффективности ренопротективной терапии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДМА – асимметричный диметриаргинин

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГАУЗ – государственное автономное учреждение здравоохранения

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ГМУ – государственный медицинский университет

ДИ – доверительный интервал

ДРКБ – детская республиканская клиническая больница

ЗПТ – свежезамороженная плазма

ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β

ИЛ-6 - интерлейкин-6

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОТС – относительная толщина стенки левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

КДР – конечный диастолический размер

КНР- Китайская народная республика

КПГ – конечные продукты гликозирования

КСР – конечный систолический размер

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

МЗ – Министерство здравоохранения

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МЖП – межжелудочковая перегородка

- НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфаат
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОКИ - острые кишечные инфекции
- ОПП – острое почечное повреждение
- ОРВИ – острые респираторные вирусные заболевания
- ОСА – общая сонная артерия
- ОШ – отношение шансов
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКОБ – республиканская клиническая офтальмологическая больница
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
- РТ – Республика Татарстан
- СД – сахарный диабет
- СД1 – сахарный диабет 1 типа
- СД2 - сахарный диабет 2 типа
- СЖК – свободные жирные кислоты
- США – Соединенные Штаты Америки
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
- ТКИМ – толщина комплекса интима медиа
- ТИМ – тетраметилбензидин
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФВ – фракция выброса
- ФБОУ ВО – федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
- ФНО- α – фактор некроза опухоли α
- ФПР – функциональный почечный резерв
- ХАН – хроническая артериальная недостаточность
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХН – холестерин
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1, ЭТ1 – эндотелин-1

Эхо-КГ, ЭхоКГ - эхокардиография

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ACE I/D – ген, кодирующий ангиотензин-превращающий фермент

AGT M235T – мутация гена ангиотензиногена в положении M235T

AOR – (adjusted odds ratio) скорректированное отношение шансов

AUC – (area under the curve) площадь под кривой

COVID19 – (COronaVirus Disease 2019) коронавирусная инфекция 2019 года

COR – (crude odds ratio) нескорректированное отношение шансов

CTGF – (connective tissue growth factor) фактора роста соединительной ткани

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

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

GCP – Good Clinical Practice

HbA1C – гликированный гемоглобин

ICAM-1 – (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) молекула клеточной адгезии 1

Ig A – иммуноглобулин A

IQR, Q1-Q3 – (interquartile range) интерквартильный размах

KDIGO – (Kidney Disease Improve Global Outcome) инициатива по улучшению глобальных исходов болезни почек

L-FABP, LFABP, L-FABP1 - печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

M – средняя арифметическая

Me - медиана

NF-κB – (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ядерный фактор «каппа-би»

NGAL, uNGAL, UNGAL - нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалина

NO – оксид азота

pH – водородный показатель

ROC – (receiver operating characteristic) рабочая характеристика приёмника

RAGE – (Advanced Glycation End-products) рецептор конечных продуктов гликирования

SD – (standard deviation) стандартное отклонение

SGLT2 – (sodium/glucose cotransporter 2) натрий-глюкозо котранспортер 2

TGF β – (transforming growth factor beta) трансформирующий фактора роста β

VCAM-1 – (vascular cell adhesion molecule 1) аскулярная молекула клеточной адгезии 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 1-148.
2. Аникеева, Т. П. Ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Т. П. Аникеева, Е. И. Волчанский // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 78-81.
3. Атарщиков, Д. С. Нефро-ретиальный синдром / Д. С. Атарщиков, Д. В. Липатов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 34-37.
4. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией / О. Ф. Сибирева, В. В. Калюжин, О. И. Уразова, [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 8. – С. 8-11.
5. Болгов, Д. Ю. Эндотелин-1 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / Д. Ю. Болгов, С. И. Кузнецов, М. С. Ткаченко // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2024. – № 3. – С. 162-167.
6. Бондарь, И. А. Ранние маркеры диабетической нефропатии / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 2. – С. 60-65.
7. Бондарь, И. А. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 11-15.
8. Вельков, В. В. Диабетическая нефропатия в трех измерениях: гиперфльтрация, альбумин, креатинин / В. В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2012. – № 12. – С. 50-54.
9. Взаимосвязь между показателями липидного обмена и эндотелиальной дисфункцией на начальных стадиях хронической болезни почек / Ш. Г. Исмаилова,

- Т. М. Мусаева, А. Я. Мамедзаде [и др.] // Медицинские новости. – 2022. – № 3. – С. 73-75.
10. Викулова, О. К. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении : диссертация д-ра мед. наук : 14.01.02 / Викулова Ольга Константиновна; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. – Москва, 2021. – 293 с.
 11. Волкова, Н. И. Спорные вопросы диабетической нефропатии (часть I) / Н. И. Волкова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 3. – С. 75-78.
 12. Воронцов, А. В. Диабетическая нефропатия: патогенез и лечение / А. В. Воронцов, М. В. Шестакова // Проблемы Эндокринологии. – 1996. – Т. 42, № 4. – С. 37-42.
 13. Диабетическая кардиомиопатия / И. И. Дедов, В. Ю. Калашников, И. Ю. Гиверц, Д. Д. Бешлиева. – Москва : ООО Медицинское информационное агентство, 2021. – 128 с. – ISBN 978-5-9986-0464-5.
 14. Диабетическая кардиомиопатия: дефиниция, право на существование / Т. Н. Маркова, М. А. Овчинникова, В. В. Шкодкина, О. А. Беляева // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 4. – С. 384-393.
 15. Диабетическая нефропатия - возможности ранней лабораторной диагностики и прогнозирование течения (обзор литературы) / Э. Б. Попыхова, А. Н. Иванова, Т. В. Степанова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 10. – С. 593-602.
 16. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении / М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 22-25.
 17. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 77, № 1. – С. 3-11.
 18. Диагностика диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа / В. К. Поляков, А.

В. Шутрова, Н. В. Болотова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 82-88.

19. Диагностическая и практическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин [и др.] // Нефрология. – 2017. – № 2. – С. 24-32.

20. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа / В. И. Сизиков, А. А. Нелаева, Ю. В. Хасанова, И. Ю. Быкова // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 46-48.

21. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии / А. А. Афонин, М. В. Комкова, Г. А. Галкина, Н. В. Морозова // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 29-32.

22. Долгушкина, Г. В. Развитие диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Г. В. Долгушкина, А. В. Гринкевич, И. В. Бакулина // Российский педиатрический журнал имени М.Я. Студеникина. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 258.

23. Евлосева, М. И. Прогностическая роль генетических факторов и биомаркеров почечной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа : диссертация ... канд. мед. наук : 3.1.19 / Евлосева Мадина Иссаевна; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова. – Москва, 2025. – 130 с.

24. Жариков, А. Ю. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему / А. Ю. Жариков, Р. О. Щекочихина // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 24-31.

25. Заболеваемость сахарным диабетом в России в динамике за 2015–2024 годы / В. И. Стародубов, Э. Б. Цыбиков, Ю. Г. Самойлова, М. Ю. Котловский // Здравоохранение Российской Федерации. – 2026. – Т. 70, № 2. – С. 101-108.

26. Иванов, Д. А. Диабетическая кардиомиопатия у детей: клиникофункциональная характеристика, обоснование метаболической терапии : диссертация ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Иванов Дмитрий Анатольевич; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2013. – 244 с.
27. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / М. В. Шестакова, И. Р. Ярек-Мартынова, Н. С. Иванишина [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 11-17.
28. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста / Ю. А. Шишкова, О. Г. Мотовилин, Е. В. Суркова [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 43-47.
29. Клинико-эпидемиологическая характеристика диабетической нефропатии у детей и подростков Москвы с инсулинозависимым сахарным диабетом / Г. И. Сивоус, Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 3-6.
30. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей / Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2022. – 89 с.
31. Клинические рекомендации. Сахарный диабет с поражением почек / Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2016. – 46 с.
32. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (у детей) / Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество // MedElement: профессиональная медицинская платформа. – 2022. – URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-болезнь-почек-у-детейкр-пф-2022/17035?ysclid=lu2gny8zt435286735>
33. Клинические рекомендации. Хронические осложнения сахарного диабета 1 типа / Министерство здравоохранения Кыргызской республики. – Бишкек, 2017. – 100 с.
34. Клиническое значение исследования в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубуло-интерстициального фиброза у больных хроническим гломерулонефритом / И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская, А. С. Рамеева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 3, № 9. – С. 322-323.

35. Комарова, О. В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей : диссертация ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Комарова Ольга Викторовна; Науч. центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2014. – 229 с.
36. Конечные продукты гликирования как один из «пусковых» факторов развития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением / А. О. Томилова, Е. А. Шестакова, М. Д. Самсонова, М. В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 302-308.
37. Королёва, М. Е. Подходы к антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких с учетом вариабельности артериального давления и плеiotропных эффектов : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Королёва Мария Евгеньевна; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2019. – 147 с.
38. Леонтьева, И. В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией / И. В. Леонтьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 31-41.
39. Макарова, Т. П. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей / Т. П. Макарова, Ю. С. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 48-52.
40. Макрососудистые и микрососудистые осложнения сахарного диабета 2го типа / М. Н. Мамедов, И. В. Друк, Г. Г. Арабидзе, Х. Р. Ахундова // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 8. – С. 94-100.
41. Махов, М. Х. Обзор некоторых маркеров острого повреждения почек для заблаговременной диагностики данного патологического состояния у пациентов с сочетанной травмой / М. Х. Махов, И. А. Мизиев // Урология. – 2021. – № 4. – С. 158-163.
42. Мельникова, Ю. С. Показатели эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек у детей : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Мельникова Юлия Сергеевна; Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2018. – 136 с.

43. Морфологическая структура поражения почек при сахарном диабете 2-го типа / Н. А. Томилина, Т. Р. Жилинская, Е. С. Столяревич [и др.] // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 4, № 15. – С. 318-319.
44. Мочевые маркеры повреждения почек KIM-1, NGAL и IL-18 у детей с сахарным диабетом 1-го типа / А. О. Николаев, Т. Л. Настаушева, Е. М. Чичуга [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 219.
45. Нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. А. Абрамова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8. – С. 58-67.
46. Неудачин, Е. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей / Е. В. Неудачин, И. Г. Моренко // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 9. – С. 62-68.
47. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек - мишень нефрокардиопротекции / Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова, М. Л. Нанчикеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 66-72.
48. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014-2023 годы / Д. Н. Лаптев, О. В. Безлепкина, Е. Л. Шешко [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 5. – С. 76-83.
49. Пахомов, А. П. Современное представление о кардиоренальном синдроме у детей / А. П. Пахомов, И. В. Зорин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2026. – Т. 71, № 2. – С. 18-24.
50. Применение ингибиторов АПФ с целью коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов на разной стадии хронической болезни почек / А. Н. Федосеев, А. С. Кудрякова, В. В. Смирнов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 42-45.
51. Проблема распространенности болезней почек у детей в контексте официальной статистики и специализированного приема нефролога / Е. В. Сафина,

- И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 70-82.
52. Пырочкин, В. М. Дисфункция эндотелия, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки у пациентов с хроническим нефритическим синдромом, нефротической формой: монография / В. М. Пырочкин, Ю. И. Карпович, А. М. Жигальцов. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2016. – 122 с.
53. 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.
54. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: проблемы и решения / В. А. Печкуров, Е. Н. Полканова, Е. Н. Воронина, Г. Ю. Порецова // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 14-20.
55. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей / А. Е. Наушабаева, К. А. Кабулбаев, А. Л. Румянцев, В. Бройке // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 48-83.
56. Рекомендации по использованию эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная, А. Н. Шевелек [и др.] // Практична ангіологія. – 2015. – № 4. – С. 41-54.
57. Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л. В. Пленкина, О. В. Симонова, С. В. Попова, В. А. Розина // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 1. – С. 22-25.
58. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. / Е. А. Резникова, М. А. Гордеева, А. Р. Бабаева [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 65-72.
59. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета / А. А. Черников, А. С. Северина, М.

Ш. Шамхалова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 126-134.

60. Роль полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитии диабетической нефропатии / Н. Я. Костюшок, И. В. Король, Л. А. Иванова, И. И. Павлюченко // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 34-39.

61. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47-55.

62. 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.

63. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные московского сегмента федерального регистра больных сахарным диабетом 2015-2020 гг. / Е. Е. Петрайкина, Д. Н. Лаптев, И. Г. Воронцова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 6. – С. 113.

64. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104-123.

65. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013-2016 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, В. А. Петеркова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 392-402.

66. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Ж. Д. Кобалава, И. Н. Бобкова, С. В. Виллевальде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8. – С. 7-37.

67. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Междисциплинарный консенсус / О. М. Драпкина, Ж. Д.

- Кобалава, М. В. Шестакова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6. – С. 44-66.
68. Сивцева, Е. М. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей / Е. М. Сивцева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 1. – С. 47-53.
69. Смирнов, А. В. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7-15.
70. Смирнов, В. В. Диабетическая кардиомиопатия у детей / В. В. Смирнов, Я. А. Наумов // Российский медицинский журнал. – 2014, № 4. – С. 47-52.
71. Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензинальдостероновой систем / К. В. Скобелева, Л. В. Тыртова, И. Л. Никитина, А. С. Оленев // Лечащий врач. – 2019, № 3. – С. 32-38.
72. Соколова, Л. К. Диабетическая болезнь почек. Основные направления нефропротекции / Л. К. Соколова // Практична ангіологія. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 280-285.
73. 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.
74. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией с наличием и отсутствием метаболического синдрома / Г. Х. Шарипова, М. А. Саидова, В. Б. Мычка [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 7. – С. 45-50.
75. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением / Д. Л. Бровин, О. Д. Беляева, С. Н. Пчелина [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 29-36.

76. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией / М. В. Шестакова, Ю. А. Дирочка, М. Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 35-38.
77. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, М. В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 61-65.
78. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова, И. В. Зорин, С. А. Чеснокова, С. В. Плотникова // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 5. – С. 29-46.
79. Хроническая болезнь почек у детей: принципы ведения в условиях первичного звена здравоохранения / А. А. Вялкова, С. А. Чеснокова, О. О. Устинова, Л. А. Гайкова // Российский педиатрический журнал имени М.Я. Студеникина. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 122-129.
80. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: новые вызовы / М. Ш. Шамхалова, О. Ю. Сухарева, С. А. Мартынов [и др.] // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 46-55.
81. Хуснутдинова, Л. А. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек / Л. А. Хуснутдинова, А. Н. Максудова, И. Г. Салихов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 425-428.
82. Шалаева, Т. М. Эндотелин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при развитии диабетических микроангиопатий / Т. М. Шалаева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 337-338.
83. Шевцова, Н. О. Частота и факторы риска диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н. О. Шевцова, М. О. Шламова // Смоленский медицинский альманах. – 2025. – Т. 25, № 2. – С. 47-52.
84. Шестакова, М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 14-19.

85. Шуцкая, Ж. В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: ранняя диагностика, профилактика, лечение / Ж. В. Шуцкая // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 37, № 5. – С. 48-56.
86. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / О. В. Комарова, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 23-26.
87. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204-221.
88. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 4-17.
89. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.) / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 105-114.
90. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues / R. K. Ockner, J. A. Manning, R. B. Poppenhausen, W. K. L. Ho // Science (New York, N.Y.). – 1972. – Vol. 177, № 4043. – P. 56-58.
91. A comprehensive review on diabetic cardiomyopathy (DCM): histological spectrum, diagnosis, pathogenesis, and management with conventional treatments and natural compounds / A. R. Abdullah, M. A. Seliem, E. G. Khidr [et al.] // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2025. – Vol. 398, № 8. – P. 9929-9969.
92. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review / M. Zhou, Y. Zhang, L. Shi [et al.] // Pharmacological Research. – 2024. – Vol. 206. – P. 107282.

93. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness / R. Dalla Pozza, S. Bechtold, W. Bonfig [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 2053-2057.
94. Apte, M. Connecting glycation and lipotoxicity to mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease: A ‘tubulocentric’ perspective / M. Apte, G. Kumthekar, R. S. Tupe // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2026. – Vol. 809. – P. 241-248.
95. Aronson, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // Journal of hypertension. – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 3-12.
96. Associations of Kidney Tubular Biomarkers With Incident Macroalbuminuria and Sustained Low eGFR in DCCT/EDIC / C. P. Limonte, X. Gao, I. Bebu [et al.] // Diabetes Care. – 2024. – Vol. 47, № 9. – P. 1539-1547.
97. Asymmetry in circulation system and cardiovascular diseases / C. Liu, S. Xie, Y. Li [et al.] // Medicine in Novel Technology and Devices. – 2024. – Vol. 21. – P. 100-283.
98. Bakris, G. L. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: The continuing saga / G. L. Bakris, M. Molitch // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 867-875.
99. Bhargava, P. Mitochondrial energetics in the kidney / P. Bhargava, R. G. Schnellmann // Nature reviews. Nephrology. – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 629.
100. Biomarkers for Early Detection of Diabetic Kidney Disease in Pediatric and Adolescent Populations: A Narrative Review / I. Malekzadeh, N. Falsafi, M. Nazemi [et al.] // Health science reports. – 2026. – Vol. 9, № 6. – P. 72-211.
101. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update / N. Papadopoulou-Marketou, C. Kanaka-Gantenbein, N. Marketos [et al.] // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2017. – Vol. 54. – P. 326-242.
102. Richard Bright // Encyclopedia Britannica [online]. – URL: <https://www.britannica.com/biography/Richard-Bright> (дата обращения: 14.06.2026).
103. Caramori, M. L. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions / M. L. Caramori, P. Fioretto, M. Mauer // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, № 4. – P. 1036-1040.

104. Cardiac Hypertrophy: From Pathophysiological Mechanisms to Heart Failure Development / A. Caturano, E. Vetrano, R. Galiero [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 165.
105. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes / M. J. Järvisalo, A. Putto-Laurila, L. Jartti [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 2. – P. 493-498.
106. Carotid Bifurcation Geometry and Atherosclerosis / K. Spanos, G. Petrocheilou, C. Karathanos [et al.] // *Angiology*. – 2017. – Vol. 68, № 9. – P. 757764.
107. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review / A. Drole Torkar, E. Plesnik, U. Groselj [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 597768.
108. Chang, C. H. In developing mouse kidneys, orientation of loop of Henle growth is adaptive and guided by long-range cues from medullary collecting ducts / C. H. Chang, J. A. Davies // *Journal of Anatomy*. – 2019. – Vol. 235, № 2. – P. 262.
109. Clark, A. J. Mitochondrial Metabolism in Acute Kidney Injury / A. J. Clark, S. M. Parikh // *Seminars in nephrology*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 101.
110. Clinical significance of urinary L-FABP in the emergency department / G. Suzuki, R. Ichibayashi, S. Yamamoto [et al.] // *International Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 24.
111. Clinical Value of NGAL, L-FABP and Albuminuria in Predicting GFR Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Patients / K. M. Chou, C. C. Lee, C. H. Chen, C. Y. Sun // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54863.
112. Comparison of high glomerular filtration rate thresholds for identifying hyperfiltration / H. A. Chakker, A. Denic, W. K. Kremers [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 10-17.
113. Cooper, M. E. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications / M. E. Cooper // *American journal of hypertension*. – 2004. – Vol. 17, № 11. – P. 16-20.

114. Diabetes, Cardiomyopathy, and Heart Failure / A. A. Oktay, T. K. Paul, C. A. Koch, C. J. Lavie // Endotext. – 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560257/> (дата обращения: 18.06.2026).
115. Diabetic cardiomyopathy: a comprehensive review of diagnosis, management, and future directions / B. Balakrishnan, D. M. Somashekara, V. Nayak, R. C. Hariharapura // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2025. – Vol. 17. – № 1. – P. 422.
116. Diabetic cardiomyopathy: Clinical phenotype and practice / X. Zhao, S. Liu, X. Wang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1032268.
117. Diabetic kidney disease: A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes / M. E. Molitch, A. I. Adler, A. Flyvbjerg [et al.] // Kidney International. – 2015. – Vol. 87. – P. 20-30.
118. Diabetic Kidney Disease: A Syndrome Rather Than a Single Disease / G. B. Piccoli, G. Grassi, G. Cabiddu [et al.] // The Review of Diabetic Studies. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 87.
119. «Diabetic nephropathy» in a non-diabetic patient / O. Balafa, G. Liapis, P. Pavlakou [et al.] // Pathology - Research and Practice. – 2016. – Vol. 212, № 12. – P. 1199-1201.
120. Duncan, B. B. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050 / B. B. Duncan, D. J. Magliano, E. J. Boyko // Nephrology, dialysis, transplantation. – 2025. – Vol. 41, № 1. – P. 7-9.
121. Eknayan, G. A historical overview of diabetic nephropathy / G. Eknayan // Diabetic Nephropathy: Pathophysiology and Clinical Aspects / Ed. J. Roelofs, L. Vogt. – Springer, Cham, 2018. – P. 3-19.
122. Endothelial Dysfunction and Increased Arterial Intima-Media Thickness in Children with Type 1 Diabetes / M. J. Järvisalo, M. Raitakari, J. O. Toikka [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 14. – P. 1750-1755.
123. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes / M. C. Bertoluci, G. V. Cé, A. M. da Silva [et al.] // World Journal of Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 679.

124. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights / M. Dubsky, J. Veleba, D. Sojakova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 10705.
125. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings / C. De Miguel, J. S. Speed, M. Kasztan [et al.] // Current opinion in nephrology and hypertension. – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 35.
126. Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1) / P. Yu. Savinkova, N. Yu. Pshenichnaya, S. N. Tuchkova, L. N. Mazankova // Lechaschi Vrach. – 2026. – Vol. 29, № 4. – P. 42-49.
127. European Society of Cardiology guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Statement of endorsement by the NVVC / F. M. A. C. Martens, F. L. J. Visseren, J. Westerink [et al.] // Netherlands Heart Journal. – 2025. – Vol. 33, № 7. – P. 216.
128. Evidence of Early Diabetic Nephropathy in Pediatric Type 1 Diabetes / L. Mamilly, L. D. Mastrandrea, C. Mosquera Vasquez [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-7.
129. Features of estimation of left ventricular geometry in patients with arterial hypertension / V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov, V. A. Lysenko, A. O. Bogun // Pathologia. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 1-11.
130. Feigenbaum, H. Feigenbaum's echocardiography / H. Feigenbaum, W. F. Armstrong, T. Ryan. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 221 p. – ISBN 978-0-7817-3198-0.
131. Feingold Kenneth R. Dyslipidemia in Patients with Diabetes / R. Kenneth Feingold // Endotext. – 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/> (дата обращения: 18.06.2026).
132. Fiseha, T. Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy / T. Fiseha, Z. Tamir // International Journal of Nephrology. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4647685.

133. Fogo, A. B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A. B. Fogo // *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 2011.
134. Fuhrman, D. Y. The Role of Renal Functional Reserve in Predicting Acute Kidney Injury / D. Y. Fuhrman // *Critical care clinics*. – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 399.
135. Gilbert, R. E. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? / R. E. Gilbert, M. E. Cooper // *Kidney International*. – 1999. – Vol. 56, № 5. – P. 1627-1637.
136. Glomerular epithelial foot processes and filtration slits in IDDM patients / S. F. Bjørn, H. J. Bangstad, K. F. Hanssen [et al.] // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38, № 10. – P. 1197-1204.
137. Glomerular Hyperfiltration in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Observational Study / L. S. de Argollo Haber, L. F. Laurindo, R. F. de Melo [et al.] // *Endocrines*. – 2025. – Vol. 6, № 3. – P. 35.
138. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment / L. Tonneijck, M. H. A. Muskiet, M. M. Smits [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 1023-1039.
139. Glomerular Hyperfiltration Predicts Kidney Function Decline and Mortality in Type 1 and Type 2 Diabetes: A 21-Year Longitudinal Study / D. Moriconi, L. Sacchetta, M. Chiriaco [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 4. – P. 845853.
140. Glycated Albumin and Adverse Clinical Outcomes in Patients With CKD: A Prospective Cohort Study / M. Tang, A. H. Berg, H. Zheng [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2024. – Vol. 84, № 3. – P. 329-338.
141. Glycation of LDL: AGEs, impact on lipoprotein function, and involvement in atherosclerosis / A. V. Poznyak, V. N. Sukhorukov, R. Surkova [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1094188.
142. High Glucose Induces Connective Tissue Growth Factor Expression and Extracellular Matrix Accumulation in Rat Aorta Vascular Smooth Muscle Cells Via Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 / Y. M. Ha, D. H. Lee, M. Kim, Y. J. Kang // *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 307.

143. Huang, R. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines / R. Huang, P. Fu, L. Ma // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 129-137.
144. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections / P. González, P. Lozano, G. Ros, F. Solano // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 9352.
145. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Matrix Protein of Specific Granules in Human Neutrophils / L. Kjeldsen, D. F. Bainton, H. Sengeløv, N. Borregaard // *Blood*. – 1994. – Vol. 83, № 3. – P. 799807.
146. Iizuka, K. Editorial: Diabetic renal tubulointerstitial disease / K. Iizuka, K. Deguchi // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1303514.
147. Imbalance of mitochondria and abnormalities in lipid metabolism in Diabetic Tubulopathy / C. Sun, Y. Li, Y. Tao [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2026. – Vol. 58, № 1. – P. 2615478.
148. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74, № 6. – P. 1399-1406.
149. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? / S. Conkar, E. Yilmaz, Ş. Hacikara [et al.] // *Journal of clinical hypertension*. – 2015. – Vol. 17, № 10. – P. 760-766.
150. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis / G. M. Magee, R. W. Bilous, C. R. Cardwell [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, № 4. – P. 691-697.
151. Is the proximal tubule the focus of tubulointerstitial fibrosis? / Z. Peng, H. Wang, J. Zheng [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 13508.
152. Ivey, M. E. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: Pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis / M. E. Ivey, N. Osman, P. J. Little // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 199, № 2. – P. 237-247.
153. Kabłak-Ziembicka, A. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular

Events in Primary and Secondary Care Patients / A. Kablak-Ziembicka, T. Przewłocki // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 20. – P. 4628.

154. Kalani, M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes / M. Kalani // Vascular health and risk management. – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 1061-1068.

155. Katakami, N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus / N. Katakami // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 27.

156. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease / A. Zemchenkov, K. Vishnevsky, A. Rumyantsev, E. Zakharova // Nephrology and Dialysis. – 2023. – Vol. 25, № 2. – P. 141-221.

157. KIM-1 as a biomarker of kidney tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance / A. Laura Eduarda de Oliveira, C. Paniz, R. Noal Moresco, J. Antonio Mainardi de Carvalho // Brazilian Journal of Nephrology. – 2025. – Vol. 47, № 3 – P. 20240123.

158. Left ventricular mass and geometry in adolescence: early childhood determinants / H. Hietalampi, K. Pahkala, E. Jokinen [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 1266-1272.

159. Liu, H. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy / H. Liu, J. Feng, L. Tang // Frontiers in Physiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1020443.

160. Low, E. L. TGF β , smooth muscle cells and coronary artery disease: a review / E. L. Low, A. H. Baker, A. C. Bradshaw // Cellular Signalling. – 2019. – Vol. 53. – P. 90.

161. Lyons, T. J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis / T. J. Lyons // The American journal of cardiology. – 1993. – Vol. 71, № 6. – P. 26-31.

162. Markers of Kidney Injury, Inflammation, and Fibrosis Associated With Ertugliflozin in Patients With CKD and Diabetes / H. Liu, V. S. Sridhar, L. E. Lovblom [et al.] // Kidney International Reports. – 2021. – Vol. 6, № 8. – P. 20952104.

163. Mitochondria in Diabetic Kidney Disease / A. A. Ahmad, S. O. Draves, M. Rosca [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 2945.

164. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy / L. Yao, X. Liang, Y. Qiao [et al.] // *Metabolism - Clinical and Experimental*. – 2022. – Vol. 131. – P. 155-195.
165. Mogensen, C. E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy / C. E. Mogensen, C. K. Christensen, E. Vittinghus // *Diabetes*. – 1983. – Vol. 32, № 2. – P. 64-78.
166. Molecular mechanisms and therapeutic advances of peritubular capillary neogenesis in acute kidney injury / Y. Ding, L. Gao, Y. Chen [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1643838.
167. New Tubulocentric Insights for Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment / S. S. Kim, J. H. Kim, S. M. Lee [et al.] // *Advances in Nephropathy*. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 77-82.
168. NGAL as an Early Predictive Marker of Diabetic Nephropathy in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus / N. Papadopoulou-Marketou, A. Margeli, I. Papassotiriou [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7526919.
169. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction / L. Holzscheiter, C. Beck, S. Rutz [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 537-546.
170. O'brien, S. T. Dyslipidaemia in Type 1 Diabetes: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities / S. T. O'brien, O. M. Neylon, T. O'brien // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 826.
171. Pathologic classification of diabetic nephropathy / T. W. C. Tervaert, A. L. Mooyaart, K. Amann [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 556-563.
172. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550-1558.
173. PDGF-BB promotes vascular smooth muscle cell migration by enhancing Pim-1 expression via inhibiting miR-214 / J. Zhou, L. Shao, J. Yu [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9, № 23. – P. 1728-1728.

174. Polak, J. F. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD / J. F. Polak, D. H. O'Leary // *Global heart*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 295312.
175. Prevalence of non-diabetic kidney disease and inability of clinical predictors to differentiate it from diabetic kidney disease: results from a prospectively performed renal biopsy study / M. Basu, S. Pulai, S. Neogi [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 003058.
176. Rahimi, Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy / Z. Rahimi // *Journal of Nephropathology*. – 2012. – Vol. 1, № 3. – P. 143-151.
177. Ren, H. Pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and emerging therapeutic strategies: a network-based perspective / H. Ren, H. Lai // *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*. – 2026. – Vol. 7. – P. 1823872.
178. Renal histology in diabetic nephropathy predicts progression to end-stage kidney disease but not the rate of renal function decline / P. S. Misra, S. G. Szeto, A. Krizova [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 285-291.
179. Renal «hyperfiltrators» are at elevated risk of death and chronic diseases / S. Altay, A. Onat, F. Özpamuk-Karadeniz [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 160-181.
180. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury / T. Yamamoto, E. Noiri, Y. Ono [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 2894-2902.
181. Role of Lipotoxicity in Endothelial Dysfunction / J. A. Kim, M. Montagnani, S. Chandrasekran, M. J. Quon // *Heart failure clinics*. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 589.
182. Roshan, B. A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy / B. Roshan, R. C. Stanton // *Journal of Nephropathology*. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 234-240.
183. Schena F. P. Pathogenetic mechanisms of nephropathy formation in type 1 diabetes mellitus / F. P. Schena, L. Gesualdo // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2005. – Vol. 1, № 16. – P. 30.
184. Sharma, A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury / A. Sharma, M. J. Mucino, C. Ronco // *Nephron. Clinical practice*. – 2014. – Vol. 127, № 14. – P. 94-100.

185. Shen, S. Cellular Senescence and Regulated Cell Death of Tubular Epithelial Cells in Diabetic Kidney Disease / S. Shen, C. Ji, K. Wei // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 924299.
186. Silva, R. Diabetic Nephropathy and its two phenotypes: the proteinuric and non-proteinuric / R. Silva, C. Meng, L. Coentrão // *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension*. – 2017. – Vol. 31, № 2. – P. 122-131.
187. Sinha, S. K. Pathomechanisms of Diabetic Kidney Disease / S. K. Sinha, S. B. Nicholas // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 23. – P. 7349.
188. Susceptibility of L-FABP^{-/-} mice to oxidative stress in early-stage alcoholic liver / R. L. Smathers, J. J. Galligan, C. T. Shearn [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2013. – Vol. 54, № 5. – P. 1335.
189. Symons, J. D. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction : a focus on the contribution from ceramide / J. D. Symons, E. D. Abel // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 59.
190. The Association between Carotid Intima-Media Thickness and the Duration of Type 1 Diabetes in Children / M. Pezeshki Rad, D. Farrokh, R. Vakili [et al.] // *Iranian journal of pediatrics*. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 249-254.
191. The global macroeconomic burden of diabetes mellitus / S. Chen, Z. Cao, W. Chen [et al.] // *Nature Medicine*. – 2025. – Vol. 32, № 1. – P. 126-138.
192. The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update / T. Wu, L. Ding, V. Andoh [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 539.
193. The NGAL as a prognostic biomarker of kidney injury in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / N. Gkiourtzis, A. Stoimeni, P. Michou [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2025. – Vol. 39, № 5. – P. 109002.
194. The Presence and Consequence of Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Patients With Type 1 Diabetes / L. M. Thorn, D. Gordin, V. Harjutsalo [et al.] // *Diabetes care*. – 2015. – Vol. 38, № 11. – P. 2128-2133.

195. The Risk Threshold for Hemoglobin A1c Associated With Albuminuria: A Population-Based Study in China / H. Lian, H. Wu, J. Ning [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 673976.
196. The Role of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Polymorphisms in the Risk of Development and Treatment of Diabetic Nephropathy / M. Król-Kulikowska, N. Abramenko, M. Jakubek [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 4. – P. 995.
197. The role of endothelin receptor antagonists in kidney disease / X. Ma, Y. Liang, W. Chen [et al.] // *Renal Failure*. – 2025. – Vol. 47, № 1. – P. 2465810.
198. The role of Kimmelstiel-Wilson nodule in the kidney outcome in patients with diabetic kidney disease: A two-center retrospective cohort study / Y. Zhou, D. Yuan Chang, J. Li [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 190. – P. 109978.
199. The Role of Renin-Angiotensin System in Diabetic Cardiomyopathy: A Narrative Review / J. P. T. Batista, A. O. V. de Faria, T. F. S. Ribeiro, A. C. Simões e Silva // *Life*. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1598.
200. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002–18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study / L. E. Wagenknecht, J. M. Lawrence, S. Isom [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 242-250.
201. Tuttle, K. R. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney / K. R. Tuttle // *Diabetes*. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 14-16.
202. Urinary L-FABP: A Novel Biomarker for Evaluating Diabetic Nephropathy Onset and Progression. A Narrative Review / E. Satta, F. Strollo, L. Borgia [et al.] // *Diabetes Therapy*. – 2025. – Vol. 16, № 6. – P. 1107.
203. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, D. Ichikawa [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 424. – P. 104-108.
204. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Comparison with Glomerular Filtration Rate for Evaluation of Renal Function in Patients with Diabetic

Chronic Kidney Disease / K. S. Woo, J. L. Choi, B. R. Kim [et al.] // Diabetes & Metabolism Journal. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 307-313.

205. Vallon, V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney / V. Vallon, V. San Diego // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2011. – Vol. 300, № 5. – P. 1009-1022.

206. Xu, Y. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications / Y. Xu, Z. He, G. L. King // Current diabetes reports. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 91-97.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования	39
Таблица 3.1 – Распределение основной и контрольной групп по полу и возрасту	48
Таблица 3.2 – Характеристика лабораторно-инструментальных методов исследования пациентов Группы 1	49
Таблица 3.3 – Распределение исследуемых детей по возрастным группам	49
Рисунок 3.1 – Сравнение длительности заболевания в Группах 1 и 2 у детей с длительностью сахарного диабета 1 типа более 5 лет	50
Рисунок 3.2 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии	51
Таблица 3.4 – Специфические осложнения сахарного диабета 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.....	52
Таблица 3.5 – Распределение групп в зависимости от стадии ХБП	53
Рисунок 3.3 – Распределение детей с сахарным диабетом и ХБП в зависимости от уровня контроля гликемии	54
Таблица 3.6 – Показатели липидного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стадии ХБП.....	55
Таблица 3.7 – Частота диабет-индуцируемых осложнений в зависимости от стадии ХБП.....	55
Таблица 3.8 – Частота выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа при динамическом наблюдении.....	56
Рисунок 3.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления последующего поражения почек от уровня ЛПНП	57
Таблица 4.1 – Сравнение содержания эндотелина-1 и оксида азота в контрольной и основной группах	59

Таблица 4.2 – Содержание эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.....	60
Таблица 4.3 – Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от стадии хронической болезни почек.....	61
Таблица 4.4 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии	63
Рисунок 4.1 – Содержание ЭТ-1 в плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек.....	64
Рисунок 4.2 – Содержание NO в плазме крови у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек.....	65
Рисунок 4.3 – Соотношение NO/ЭТ-1 у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек.....	65
Таблица 4.5 – Уровни ЭТ-1 и NO в плазме крови в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений сахарного диабета 1 типа	66
Рисунок 4.4 – Корреляция эндотелина-1 и оксида азота в крови с лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа.....	67
Рисунок 4.5 – Корреляция эндотелина-1 и оксида азота в крови с лабораторными показателями у детей с диабетической нефропатией.....	68
Рисунок 4.6 – График регрессионной функции зависимости соотношения от NO/ЭТ-1 от расчетной скорости клубочковой фильтрации	69
Таблица 4.8 – Характеристики связи предикторов модели (7) с вероятностью выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания менее 5 лет	70
Рисунок 4.7 – Оценки отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых предикторов выявления поражения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа	71
Таблица 5.1 - Сравнение содержания L-FABP и NGAL в моче в основной и контрольной группах	72

Таблица 5.2 - Показатели L-FABP и NGAL в моче у детей с СД1 в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек	73
Таблица 5.3 – Уровни L-FABP и NGAL в моче в зависимости от стадии хронической болезни почек	74
Таблица 5.4 – Распределение исследуемых детей по группам в зависимости от уровня контроля гликемии	74
Рисунок 5.1 – Содержание L-FABP в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек.....	75
Рисунок 5.2 – Содержание NGAL в моче у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек.....	76
Таблица 5.5 – Уровни L-FABP и NGAL в моче в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений сахарного диабета 1 типа	77
Таблица 5.6 – Корреляция L-FABP и NGAL в моче с клиническими и лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа.....	77
Рисунок 5.3 – Корреляция уровня L-FABP в моче от уровня эндотелина-1 в плазме крови	78
Рисунок 5.4 – Сравнение уровня NGAL в моче в зависимости от пола.....	79
Рисунок 5.5 – Корреляция уровня NGAL в моче от длительности заболевания у детей с длительностью сахарного диабета 1 типа более 5 лет	80
Рисунок 5.6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления поражения почек от уровня NGAL в моче	81
Рисунок 5.7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления последующего поражения почек от уровня L-FABP в моче	82
Таблица 5.7 – Корреляция L-FABP и NGAL в моче с клиническими и метаболическими показателями у детей с диабетической нефропатией.	83
Рисунок 5.8 – Зависимость уровня NGAL в моче от длительности диабетической нефропатии.....	84

Таблица 6.1 – Структурно-функциональные показатели сердца в обследуемых группах	86
Таблица 6.2 – Результаты сравнения показателей эхокардиографии в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек.....	86
Таблица 6.3 – Результаты сравнения показателей эхокардиографии в зависимости от стадии ХБП.....	88
Таблица 6.4 – Характеристики корреляций показателей эхокардиографии и содержания в плазме крови эндотелина-1 и оксида азота.....	89
Таблица 6.5 – Сравнение ТКИМ ОСА в основной и контрольной группах	89
Таблица 6.6 – Показатели ТКИМ у детей с сахарным диабетом 1 типа с поражением и без поражения почек	91
Рисунок 6.1 – ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия контроля гликемии и поражения почек	92
Рисунок 6.2 – ТКИМ ОСА справа и слева в зависимости от наличия дислипидемии у детей с сахарным диабетом 1 типа	93
Таблица 6.7 – Сравнение ТКИМ ОСА у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений	93
Таблица 6.8 – Корреляция ТКИМ ОСА с клиническими и лабораторными показателями у детей с сахарным диабетом 1 типа.....	94
Таблица 6.9 – Корреляция ТКИМ ОСА с клиническими и лабораторными показателями у детей с диабетической нефропатией.....	95