

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, Н.Ю. Филина, Н.Ю. Райгородская, Е.Г. Дронова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Diagnosis of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus

V.K. Polyakov, A.V. Shutrova, N.V. Bolotova, N.Yu. Filina, N.Yu. Raygorodskaya, E.G. Dronova

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Цель исследования. Определение показателей, отражающих начальные этапы формирования диабетической нефропатии и хронической болезни почек.

Характеристика детей и методы исследования. В проспективном когортном исследовании изучено состояние функции почек у 46 пациентов допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа и малой (менее 5 лет) длительностью заболевания. Результаты. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии выявлялась уже у 8% детей. Признаки I, доклинической стадии хронической болезни почек, проявляющиеся гиперfiltrацией, обнаружены у 20% пациентов, нарушение канальцевых функций — у 28%. Умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации, соответствующее II стадии хронической болезни почек, имелось у 4% детей с диабетом. Повышение концентрации фактора роста эндотелия в сыворотке крови и в утренней порции мочи, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в сыворотке крови являются чувствительными высокоспецифичными маркерами формирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом допубертатного возраста длительностью заболевания менее 5 лет. Взаимосвязи особенностей течения сахарного диабета с фактором роста эндотелия и моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 не выявлено, что отражает независимый механизм влияния неоангиогенеза и реакции неинфекционного воспаления на формирование диабетической нефропатии и хронической болезни почек.

Заключение. Таким образом, выявлена взаимосвязь фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с формированием ранних признаков хронической болезни почек и диабетической нефропатии. Полученные результаты возможно использовать для ранней диагностики диабетической нефропатии и формирования группы риска поражения почек у детей с сахарным диабетом.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1-го типа, хроническая болезнь почек, фактор роста эндотелия (VEGF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

Для цитирования: Поляков В.К., Шутрова А.В., Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Райгородская Н.Ю., Дронова Е.Г. Диагностика диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 82–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-82-88

The state of renal function in children with type 1 diabetes mellitus and small, up to 5 years old, disease experience was studied. The aim of the study was to determine the indicators of the initial stages of the formation of diabetic nephropathy and chronic kidney disease. A prospective cohort study of a group of 46 prepubertal patients with type 1 diabetes mellitus and less than 5 years of illness was carried out. Diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria was detected already in 8% of children. Signs of the first, preclinical stage of chronic kidney disease, manifested by hyperfiltration, were found in 20% of patients, impaired tubular functions — in 28%. A moderate decrease in glomerular filtration rate corresponding to stage 2 of chronic kidney disease was observed in 4% of children with diabetes. An increase in the concentration of endothelial growth factor in the blood serum and the morning portion of urine, as well as monocyte chemoattractant protein-1 in the blood serum are sensitive highly specific markers of the formation of chronic kidney disease in patients of prepubertal age with a history of diabetes mellitus of less than 5 years. The relationship between the characteristics of the course of diabetes mellitus with endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 was not revealed, which reflects the independent mechanism of the influence of neoangiogenesis and the reaction of non-infectious inflammation on the formation of diabetic nephropathy and chronic kidney disease. The relationship between vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 with the formation of early signs of chronic kidney disease and diabetic nephropathy has been revealed. The results obtained can be used for early diagnosis of diabetic nephropathy and the formation of a risk group for kidney damage in children with diabetes mellitus.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, the chronic kidney disease, the vascular endothelial growth factor (VEGF), the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

For citation: Polyakov V.K., Shutrova A.V., Bolotova N.V., Filina N.Yu., Raygorodskaya N.Yu., Dronova E.G. Diagnosis of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 82–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-82-88

Сахарный диабет — один из ведущих модифицируемых факторов риска, а его недостаточный контроль — модифицируемый неблагоприятный фактор прогрессирования хронической болезни почек.

Цель лечения больных сахарным диабетом — максимальное продление социально активного периода жизни и предотвращение инвалидизации. Развитие хронической болезни почек и формирование диабетической нефропатии — одна из частых причин

преждевременной смерти и ранней инвалидизации пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Доказано, что развитие диабетической нефропатии зависит от компенсации углеводного обмена и возраста манифестации заболевания [1]. Однако диабетическая нефропатия развивается не у всех пациентов с сахарным диабетом, что объясняется генетической предрасположенностью/устойчивостью к ее развитию, реализацию которой пытаются объяснить влиянием различных биологически активных веществ и медиаторов воспаления на ткани почки [2, 3].

Диабетическая нефропатия служит типичным проявлением хронической болезни почек. В ее течении выделяют 5 стадий, из которых первые две — доклинические [4–6]. Появление микроальбуминурии свидетельствует о III стадии в развитии диабетической нефропатии. Верификация диагноза возможна только при пункционной биопсии почек. Точно, с высокой долей вероятности, определить, разовьется ли у пациента диабетическая нефропатия в последующем, если на начальной стадии диабета имелось ускорение скорости клубочковой фильтрации или ее показатели были нормальными, пока не представляется возможным [7]. Поэтому поиск прогностически значимых признаков ее развития и прогрессирования представляет важную задачу. Одним из путей, отвечающих на данный вопрос, признан протеомный анализ — изучение влияния проциитокиновых белков на развитие диабетической нефропатии. Протеомный анализ диабетической нефропатии изучает содержание в биологических средах белков — медиаторов воспаления, такого как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor). По мнению В. Hohen-

stein и соавт. [8], гипергликемия у лиц с сахарным диабетом стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, что на начальном этапе вызывает избыточную неоваскуляризацию. Результаты исследований Y. Kanasaki и соавт. [9], а также N. Futrakul и P. Futrakul [10] свидетельствуют, что при уже выраженной диабетической нефропатии у взрослых уровень фактора роста эндотелия сосудов снижается.

Нефропатию принято рассматривать как невоспалительное поражение почек, но установлено, что в ее развитии участвуют и воспалительные реакции. Важную роль в этом взаимодействии играют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), хемокин и др. Роль моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в развитии диабетической нефропатии изучена пока только у взрослых с сахарным диабетом [11]. Данные о значении и влиянии VEGF и MCP-1 на формирование и течение диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом пока отсутствуют.

Цель исследования: на основании комплекса клиничко-биохимических показателей оценить частоту развития диабетической нефропатии и хронической болезни почек у детей допубертатного возраста с сахарным диабетом 1-го типа и длительностью заболевания менее 5 лет; выявить взаимосвязь фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 с формированием ранних признаков хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 46 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 2 до 8 лет (19 мальчиков и 27 девочек), проходивших обследование и лечение в детском эндокринном отделении клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского г. Саратова. Группу сравнения составили 45 (21 мальчик и 24 девочки) здоровых детей без сахарного диабета.

Критериями включения пациентов в исследование были подписанное информированное согласие, допубертатный возраст, длительность заболевания сахарным диабетом от 6 мес до 5 лет. Критериями исключения служили состояние острой декомпенсации обменных процессов сахарного диабета в виде тяжелого кетоацидоза, комы диабетической или гипогликемической за 3 мес до вступления в исследование; выраженная патология мочевыделительной системы. Любая патология мочевыделительной системы может привести к развитию хронической болезни почек [7, 9]. В связи с этим в исследование брали детей с сахарным диабетом без манифестной патологии органов мочевого выделения. В связи с теоретической возможностью изменения концентрации VEGF и MCP-1 на фоне пубертата в исследование отобрана группа детей допубертатного возраста.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Поляков Вадим Константинович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0001-6162-7884 e-mail: polyakov_vk@mail.ru

Шутова Анна Владимировна — асп. Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-3638-7572;

Болотова Нина Викторовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-8148-526X

Филина Наталья Юрьевна — д.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0002-1613-4156

Райгородская Надежда Юрьевна — д.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, ORCID: 0000-0003-0361-5329

Дронова Елена Геннадьевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского ORCID: 0000-0003-3290-9705

410012 Саратов, ул. Б. Казачья д. 112

Проведено объективное обследование. Состояние углеводного обмена оценивали по концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который определяли на анализаторе D-10 («Bio-Rad», США). Функциональное состояние почек оценивали по данным пробы Зимницкого (концентрационную способность почек оценивали с коррекцией относительной плотности мочи на глюкозурию). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Шварца, ее оценку выполняли в соответствии с нормативами, рекомендованными G.J. Schwartz и соавт. (1987) и V. Langlois (2008) [12, 13]. Скорость клубочковой фильтрации больше верхней границы нормы, соответствующей возрасту, более 160 мл/мин/1,73 м², рассценивали как ее ускорение, что отражало гиперфильтрацию. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² в соответствии с критериями степени тяжести хронической болезни почек у детей по NKF KDOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) свидетельствовало о наличии хронической болезни почек [14].

Микроальбуминурию определяли с помощью Микраль-теста («Micral-Test» Roche, Швейцария). Уровень VEGF и MCP-1 в сыворотке венозной крови и утренней порции мочи определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (набор реактивов «Вектор Бест», Россия).

Полученные данные проанализированы с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Пациенты с сахарным диабетом предъявляли жалобы на неудовлетворительные показатели гликемии — у 29 (63,0%) детей. Нестабильная суточная гликемия с колебаниями от 2,3 до 18,5 ммоль/л встречалась у 14 (30,4%) пациентов, постоянная гипергликемия — у 9 (19,6%) и частые, более 3 раз в неделю, эпизоды гипогликемии — у 5 (10,9%) детей. Жалоб, свойственных декомпенсации сахарного диабета, никто не предъявлял. У детей из группы сравнения жалоб не было.

Сопоставление частоты пограничных состояний и отдельных клинических симптомов у детей обеих групп выявило различия лишь по распространенности сухости кожи, которая имела у 11 (23,9%) пациентов с сахарным диабетом и у 3 (6,7%) детей из группы сравнения ($t=2,28$; $p=0,025$). По всем другим показателям: физическое развитие, наличие диффузного увеличения щитовидной железы I–II степени, малых аномалий развития сердца, дискинезии желчевыводящих путей различий не выявлено. Клинических проявлений поражения органов мочевого выделения не было ни у одного из детей. При анализе данных ультразвукового исследования почек установлено, что у 8 (17,4%) детей с сахарным диабетом имела умеренно выраженная пиелозктазия, а в группе

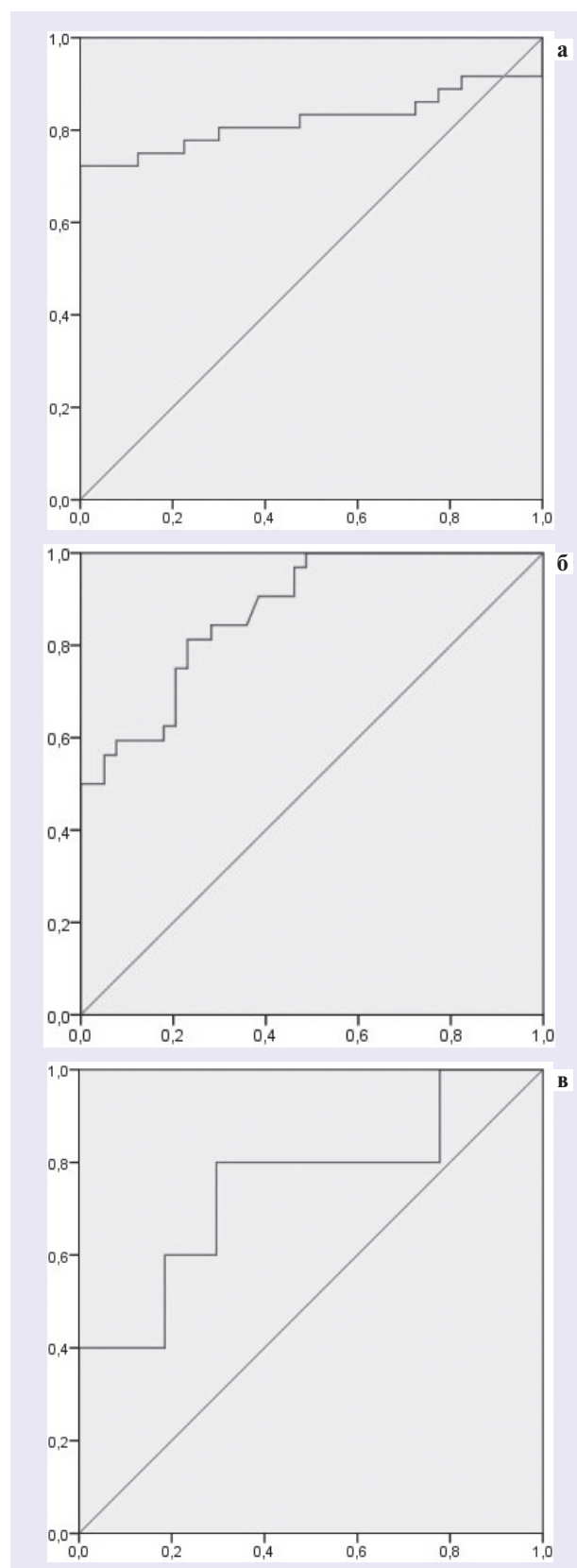


Рисунок. ROC-кривые отражающие диагностическую эффективность определения VEGF в сыворотке крови (а), утренней порции мочи (б), MCP-1 в сыворотке крови (в).

Figure. ROC curves reflecting the diagnostic efficacy of determining VEGF in serum (а), morning urine (б), and MCP-1 in serum (в).

сравнения — у 5 (14,3%), различия недостоверны. Повышенное выделение с мочой солей, уратов и/или оксалатов найдено у 15 (32,6%) пациентов с сахарным диабетом и у 6 (17,1%) здоровых детей, различия недостоверны.

Оценка углеводного обмена у детей с сахарным диабетом установила, что состояние компенсации (HbA_{1c} от 5,8 до 7,0%) имелось лишь у 9 (19,6%) детей, состояние субкомпенсации (уровень HbA_{1c} от 7,1 до 8,5%) — у 19 (41,3%) пациентов, хроническая декомпенсация (HbA_{1c} от 8,6 до 11,8%) — у 18 (39,1%). Исследование гликированного гемоглобина у детей из группы сравнения не проводилось, так как считалось, что он соответствует норме.

Таким образом, результаты сравнения данных клинического обследования детей с сахарным диабетом и из группы сравнения свидетельствуют о различиях, связанных лишь с наличием сахарного диабета.

Обследование функционального состояния почек свидетельствует, что у 8,7% детей с сахарным диабетом имела диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. У всех этих детей микроальбуминурия подтверждена при трехкратном выполнении анализа в течение 3–4 мес. В табл. 1 представлена частота изменений показателей функционального состояния почек у детей с сахарным диабетом и в группе сравнения.

Сравнение частоты отклонений результатов пробы Зимницкого выявило, что в группе с сахарным диабетом достоверно чаще выявлялись полиурия, нарушение суточного ритма фильтрации, а также снижение концентрационной способности почек. При оценке скорости клубочковой фильтрации у 9 (19,6%) детей с сахарным диабетом определялось ее ускорение более 160 мл/мин/1,73 м², в группе сравнения подобных изменений не выявлено, различия достоверны, что свидетельствует о гиперфильтрации (см. табл. 1).

Снижение скорости клубочковой фильтрации, соответствующее III стадии хронической болезни почек, выявлялось у 2 (4,3%) детей с сахарным диабетом. Скорость клубочковой фильтрации у них была 52 и 56 мл/мин/1,73 м². Несмотря на отсутствие различий с группой сравнения, можно констатировать

сформировавшуюся хроническую болезнь почек у детей допубертатного возраста и малой длительностью сахарного диабета.

Таким образом, диабетическая нефропатия как причина хронической болезни почек диагностирована уже у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста и длительностью заболевания менее 5 лет. По данным пробы Зимницкого, I стадия хронической болезни почек, гиперфильтрации, была у 21,7% детей с сахарным диабетом, а по изменениям скорости клубочковой фильтрации — у 19,6%. Начальные проявления нарушения кальциевых функций имелись у 28,3% пациентов.

С целью выявления дополнительных маркеров хронической болезни почек на ранней стадии у детей с сахарным диабетом I-го типа проведено определение MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и в утренней порции мочи. Полученные результаты сравнивали с аналогичными данными у детей группы сравнения. Повышенным считали каждый из показателей, если он превышал соответствующее значение в группе сравнения на три доверительных интервала и более. Частота повышения уровня MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи у детей с сахарным диабетом и группы сравнения представлена в табл. 2.

В группе с сахарным диабетом увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови выявлено у 42,5% пациентов. При этом у 7,5% детей данный показатель превышал аналогичные значения у здоровых детей в 9 раз и более, а у 27,5% — более чем в 5 раз. У 30,0% детей с сахарным диабетом в утренней порции мочи достоверно чаще выявлялась повышенная концентрация VEGF. При этом у 7,5% пациентов его содержание в моче превышало референсные показатели группы контроля в 3,5 раза. У 17,5% детей с сахарным диабетом выявлено одновременное повышение концентрации VEGF и в сыворотке крови, и в моче. Повышенная концентрация MCP-1 в сыворотке крови выявлена у 30,0% детей с сахарным диабетом, различия статистически достоверны. У 5,0% детей основной группы уровень MCP-1 в сыворотке крови был выше, чем у здоровых детей, в 4 раза. Почечная экскреция

Таблица 1. Показатели функционального состояния почек у детей с сахарным диабетом и группы сравнения

Table 1. Indicators of the functional state of the kidneys in children with diabetes and in control group

Показатель	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=45)	t; p
Нарушения в пробе Зимницкого			
полиурия	10 (21,7%)	2 (4,4%)	t=2,438; p=0,0168
никтурия	8 (17,4%)	1 (2,2%)	t=2,423; p=0,0174
изостенурия	13 (28,3%)	3 (6,7%)	t=2,706; p=0,0082
Изменения скорости клубочковой фильтрации			
увеличение	9 (19,6%)	0	t=3,126; p=0,0024
снижение	2 (4,3%)	0	—

МСП-1 у 10,0% детей с сахарным диабетом превышала средние показатели более чем в 3 раза, в группе сравнения таких детей не было. Ни у одного из обследованных детей с сахарным диабетом не зафиксировано одновременного повышения уровня МСП-1 в сыворотке крови и в моче. Таким образом, у детей с сахарным диабетом 1-го типа по повышению уровней VEGF и МСП-1 в сыворотке крови и в утренней порции мочи подтверждается повышенный неоангиогенез и наличие тубулоинтерстициального воспаления.

Для оценки диагностической эффективности исследования биомаркеров МСП-1 и VEGF провели ROC-анализ с построением характеристических кривых с различными точками значений показателей. Проведенный ROC-анализ установил, что наибольшей чувствительностью и специфичностью раннего повреждения почек обладает VEGF в сыворотке

венозной крови и утренней порции мочи, а также МСП-1 в крови. Для VEGF в сыворотке крови площадь под кривой (AUC) составляла 0,821, в моче AUC была 0,87, для МСП-1 сыворотки крови — 0,748. Полученные результаты отражают высокую чувствительность и специфичность исследуемых биомаркеров.

Сопоставление содержания МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи с данными клинического исследования у детей с сахарным диабетом выявило, что только уровень VEGF в сыворотке крови имел единственную достоверную положительную корреляцию средней силы с одним показателем — индексом массы тела (табл. 3). Это отражает более выраженный неоангиогенез у детей с сахарным диабетом и избыточной массой тела. Другие показатели клинического обследования с данными маркерами не связаны.

Таблица 2. Распространенность повышения уровней МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и утренней порции мочи у детей с сахарным диабетом и в группе сравнения

Table 2. The prevalence of increased MCP-1 and VEGF in blood serum and morning urine in children with diabetes and in the control group

Показатель	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=40)	t; p
Сыворотка крови			
МСП-1	12 (30,0%)	0	t=3,757; p=0,0003
VEGF	17 (42,5%)	0	t=4,646; p=0,00001
Моча (утренняя порция)			
МСП-1	4 (10,0%)	1 (2,5%)	t=1,386; p=0,1698
VEGF	12 (30,0%)	0	t=3,757; p=0,0003
Частота одновременного повышения уровней МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и в моче			
МСП-1 (кровь + моча)	0	0	—
VEGF (кровь + моча)	7 (17,5%)	0	t=2,770; p=0,0070

Таблица 3. Взаимосвязь МСП-1 и VEGF в сыворотке крови и мочи с клиническими и метаболическими показателями у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Table 3. The relationship of MCP-1 and VEGF in blood serum and urine with clinical and metabolic parameters in children with type 1 diabetes

Показатель	МСП-1				VEGF			
	кровь		моча		кровь		моча	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст	—	—	—	—	—	—	—	—
Пол	—	—	—	—	—	—	—	—
Длительность сахарного диабета	—	—	—	—	—	—	—	—
ИМТ	—	—	—	—	0,420	<0,05	—	—
HbA _{1c} %	—	—	—	—	—	—	—	—
МАУ мг/л	—	—	—	—	0,670	<0,048	—	—
СКФ	0,321	<0,05	—	—	—	—	0,415	<0,015
Креатинин крови	—0,379	<0,05	—	—	—	—	—0,501	<0,01

Примечание. МСП-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таким образом, положительная корреляция уровня VEGF в сыворотке крови с микроальбуминурией отражает усиленный неоангиогенез у детей с диабетической нефропатией. Положительная корреляция уровня VEGF в утренней моче со скоростью клубочковой фильтрации и отрицательная — с концентрацией креатинина свидетельствует об усилении неоангиогенеза у детей с сахарным диабетом уже на стадии гиперфильтрации хронической болезни почек, а взаимосвязь концентрации MCP-1 в сыворотке крови с показателями фильтрационной способности почек отражают усиление неинфекционной воспалительной реакции у пациентов с диабетом и начальной стадией хронической болезни почек.

Обсуждение

По данным нашего исследования, у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста при длительности заболевания менее 5 лет уже сформировалась диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. При длительности заболевания более 5 лет диабетическая нефропатия диагностируется у 10–15% детей и подростков, в возрасте старше 10 лет — у 48–50% [15–18]. Эти данные аналогичны результатам исследования EURODIAB, в котором данная стадия диабетической нефропатии выявлялась у 6% пациентов с длительностью сахарного диабета менее 3 лет, у 18% — с длительностью менее 5 лет [18].

Функциональное состояние почек, оцененное общепринятыми методами, выявило повышение фильтрационной способности у 20% обследованных (у 21,7% — по пробе Зимницкого и у 19,6% — по скорости клубочковой фильтрации). Нарушения канальцевых функций отмечались у 28,0 % детей с сахарным диабетом, что отражает нарушение функций почек, соответствующее I стадии хронической болезни почек. У 4,3% детей с сахарным диабетом выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации, что соответствует началу II стадии хронической болезни почек. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с мнением А.А. Вялковой и соавт. [6, 7].

Сведений о значении изменений уровня VEGF и MCP-1 в сыворотке крови и моче у детей с сахарным диабетом на формирование хронической болезни почек и диабетической нефропатии в доступной нам литературе не встретилось. У пациентов с сахарным диабетом, в сравнении с контрольной группой, выявлялось достоверное повышение концентрации VEGF и MCP-1 в сыворотке крови и VEGF — в утренней порции. Проведенное нами исследование показало высокую специфичность и чувствительность повышения показателей VEGF в сыворотке венозной крови и утренней порции мочи, а также MCP-1 в крови у детей с сахарным диабетом с проявлениями хронической болезни почек на ранней стадии. Отсутствие статистически значимых корреляций с клиническими и метаболическими особенностями течения сахарного диабета свидетельствуют о независимом, самостоятельном влиянии процессов неоангиогенеза и реакции воспаления на формирование хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

Выводы

1. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии выявлена у 8,7% детей с сахарным диабетом допубертатного возраста при длительности заболевания менее 5 лет.

2. У детей с сахарным диабетом I-го типа с длительностью заболевания менее 5 лет обнаружены признаки I стадии хронической болезни почек, проявляющиеся гиперфильтрацией у 20% и/или начальными нарушениями канальцевых функций — у 28% пациентов; у 4,3% детей с сахарным диабетом выявлялось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации, свидетельствующее о II стадии хронической болезни почек.

Повышение концентрации VEGF в сыворотке крови и в утренней порции мочи, MCP-1 в сыворотке крови служит чувствительными высокоспецифичными маркерами формирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом допубертатного возраста с малой длительностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сахарный диабет (острые и хронические осложнения). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2012; 141–200. [Diabetes mellitus (acute and chronic complications). Editors by I.I. Dedova, M.V. Shestakova. M.: MIA, 2012; 141–200. (in Russ.)]
2. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. Нефрология 2019; 23(5): 29–46. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. Nephrologiya 2019; 23(5): 29–46. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2019–23–5–29–46
3. Лебедева Н.О., Видулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Сахарный диабет 2012; 2: 34–85. [Lebedeva N.O., Vikulova O.K. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. Saharnyi diabet 2012; 2: 34–85. (in Russ.)]
4. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983; 32, Suppl 2: 64–78. DOI: 10.2337 / diab.32.2.s64
5. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек. Оренбургский медицинский вестник 2015; 3(2): 42–51. [Vyalkova A.A. Chronic kidney disease. Orenburgskii meditsinskii vestnik 2015; 3(2): 42–51. (in Russ.)]

6. Савельева Е.В., Вялкова А.А., Куценко Л.В. Характеристика вторичного поражения почек у детей при сахарном диабете. Оренбургский медицинский вестник 2017; 3(19): 15–25. [Savelyeva E.V., Vyalkova A.A., Kutsenko L.V. Characterization of secondary renal damage in children with diabetes. Orenburgskii meditsinskii vestnik 2017; 3(19): 15–25. (in Russ.)]
7. Вялкова А.А., Савельева Е.В., Кулагина Е.П., Белова М.А. Ранняя диагностика поражения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Педиатр 2016; 2: 181–182. [Vyalkova A.A., Savel'eva E.V., Kulagina E.P., Belova M.A. Early diagnosis of kidney damage in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr 2016;2: 181–182. (in Russ.)]
8. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K., Riess R., Brecken R.A., Hugo C.P.M. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. Kidney International 2006; 69(9): 1654–1661. DOI: 10.1038/sj.ki.5000294
9. Kaneki Y., Suzuki D., Uehava G., Toyoda M., Katoh T., Sakai H., Watanabe T. Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45: 288–294. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.09.020
10. Futrakul N., Futrakul P. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases. Ren Fail 2017; 39: 505–511. DOI: 10.1080/0886022X.2017.1323647
11. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии. Медицинский вестник 2010; 2: 60–65. [Bondar' I.A., Klimontov V.V. Early markers of diabetic nephropathy. Meditsinskii vestnik 2010; 2: 60–65. (in Russ.)]
12. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. Pediatr Clin North Am 1987; 34(3):571–590. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4
13. Laglois V. Laboratory Evaluation at Different Ages. In: Comprehensive pediatric nephrology. Eds. D.F. Geary, F. Schaefer Mosby Elsevier, Philadelphia. 2008; 39–54.
14. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Corsh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
15. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Нефрология и диализ 2006; 8(3): 225–231. [Poleschuk L.A. Characteristics of renal hemodynamics in children with kidney disease. Nefrologiya i dializ 2006; 8(3): 225–231. (in Russ.)]
16. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 256. [Brook C.G.D., Brown R.S. Children's Endocrinology Guide. M.: GEOTAR-Media; 2009: 256. (in Russ.)]
17. Диабетическая нефропатия. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: «Универсум Паблишинг»; 2000. 240. [Diabetic nephropathy. Editors I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: «Universum Publishing»; 2000: 240. (in Russ.)]
18. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2010. Accessed at. www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheets/kidney.htm (Ссылка активна на 10.10.2013.)

Поступила: 12.10.20

Received on: 2020.10.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.