

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СКОБЕЛЕВА

Кристина Владимировна

**СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И
ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

3.1.21. – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Тыртова Людмила Викторовна

Доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Патогенез диабетической нефропатии	12
1.2 Особенности РААС при СД-1.....	17
1.3 Диагностика диабетической нефропатии.....	24
1.4 Лечение диабетической нефропатии	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	47
3.1 Состояние РААС при СД-1 у детей и подростков	47
3.2 Состояние функции почек при СД-1 у детей и подростков	74
3.3 Иные зависимости, выявленные в ходе исследования	88
3.4 Сравнительная характеристика основной группы с контрольной	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сахарный диабет (СД) является глобальной мировой проблемой. В 2007 году ВОЗ объявила: к 2000 году в мире насчитывалось 171 миллион людей, страдающих сахарным диабетом; к 2030 году по прогнозам это число должно вырасти до 366 миллионов человек. Около 10 % всех людей с диабетом имеют аутоиммунную природу заболевания. Статистика по сахарному диабету 1 типа почти полностью представлена детьми и подростками, их насчитывается более 1,1 млн по всему миру на 2019 год. Несмотря на снижение скорости роста заболевания в некоторых европейских странах, ежегодный прирост остается на уровне 3,4% [56]. По данным Федерального регистра РФ общая численность пациентов с сахарным диабетом 1 типа на сегодняшний день составляет более 263 тыс человек, что составляет 174,4 на 100 тыс населения [13]. Ранее сообщалось, что количество СД среди детей до 18 лет в РФ на 31.12.2016 г. составило 33 081 человек, из них с СД 1 типа (СД-1) – 95,9% (31 727 человек). Заболеваемость СД1 у детей в 2016 г. составила 14,2/100 тысяч детского населения, у подростков – 10,0/100 тысяч подросткового населения [5]. Несмотря на достижения в области контроля гликемии и артериального давления, ребенок с диагнозом СД-1, как ожидается, будет жить на 17 лет меньше, чем сверстники без диабета [101, 71, 54]. СД ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, значительными показателями болезненности, связанными со специфическими для диабета микроваскулярными и макроваскулярными осложнениями, снижением качества жизни [107]. Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию

терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [4]. Она является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных СД. Одним из ведущих факторов развития хронической болезни почек (ХБП) остается длительность СД: при длительности СД-1 <5 лет ХБП развивается у 5,1% пациентов, при СД-1 >30 лет – у 48,0% [13].

Хроническое низкодифференцированное воспаление (ХНВ) и активация врожденного иммунитета являются ключевыми факторами в патогенезе сахарного диабета [33]. В развитии ХНВ, а в дальнейшем и ДН одна из главных ролей принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). На сегодняшний день известно о наличии локальных (тканевых) ее компонентов. Именно их активация играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой активности ренина плазмы (АРП) [12]. Кроме того, активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков диабетической нефропатии. Учитывая тенденцию к «омоложению» сахарного диабета, лабильность течения заболевания в детском возрасте, высокую гормональную активность у данной группы пациентов и, следовательно, больший риск развития осложнений, своевременная диагностика начальных проявлений ДН имеет высокую актуальность и востребованность. Однако, исследование компонентов РААС проводится крайне редко, что связано со сложностью в проведении забора крови и ее быстрой транспортировкой, а также отсутствием единого мнения об интерпритации полученных результатов.

В настоящее время диабетическая нефропатия с вовлечением РААС у взрослого населения с СД фигурирует в трудах многих ученых, но описания состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при СД в детском

возрасте практически не встречается ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

Цель исследования

Изучить особенности состояния ренин-ангиотензиновой системы, а также ее влияние на формирование патологии почек у детей и подростков с различной степенью компенсации сахарного диабета 1 типа для оптимизации ранней диагностики поражения почек.

Задачи исследования

1. Оценка гормонального профиля РААС по уровню АКТГ, активного ренина плазмы, альдостерона крови с последующим анализом изменения компонентов РААС при различной компенсации заболевания и его длительности у детей и подростков с СД-1.
2. Изучение особенностей изменения биохимических показателей крови (α_2 -глобулина, холестерина, триглицеридов, калия, натрия, хлора) и их корреляции с компонентами РААС у детей и подростков с СД-1.
3. Изучение роли высоких доз инсулина (в качестве поддерживающей терапии) в развитии ДН.
4. Исследование особенностей экскреции электролитов у детей и подростков в течение заболевания.

5. Проведение сравнительного анализа гормональных и биохимических показателей, размеров почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и группы детей без нарушений углеводного обмена.
6. Анализ полученных изменений гормональных и биохимических показателей и обоснование оптимальных критериев для ранней верификации начального диабетического повреждения почек у детей и подростков с СД-1.

Научная новизна

Впервые в России у детей и подростков с СД-1, не имеющих осложнения в виде диабетической нефропатии, изучены изменения компонентов ренин-ангиотензиновой системы в зависимости от длительности и степени компенсации заболевания.

Впервые установлено, что у детей и подростков с СД-1 уже в первые годы заболевания при неудовлетворительной компенсации отмечается активация РААС (ренин-ангиотензиновой системы) с повышением уровня ее компонентов до ускорения клубочковой фильтрации и появления стадии микроальбуминурии. Активация РААС происходит и при уже имеющемся микрососудистом повреждении внепочечной локализации при СД-1.

Впервые у детей с СД-1 доказано снижение активности классической оси РААС с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм» при увеличении длительности СД и недостаточной компенсации. Результаты указывают на активацию почечных компонентов РААС со снижением активности классической оси вследствие прогрессирования микрососудистого поражения.

Впервые предложено использовать показатель активности ренина плазмы в качестве дополнительного диагностически значимого критерия

диабетического поражения почек, что позволяет своевременно начать коррекцию начальных эндотелиальных повреждений у детей с СД-1 и предупредить их прогрессирование.

Установлено, что пусковым механизмом каскада нарушений функционирования классической оси «ренин-ангиотензин-альдостерон» является инсулинерезистентность, формирующаяся на фоне высоких доз препаратов инсулина и хронической гипергликемии при отсутствии компенсации СД.

У детей и подростков с СД-1 установлена положительная корреляция уровней альфа-2-глобулина с ренином и альдостероном по сравнению с контрольной группой. Результаты указывают на развитие хронического неспецифического воспалительного процесса при формировании диабетической нефропатии.

Получены новые данные о положительной корреляции развития артериальной гипертензии с активацией классической РААС и ускорением клубочковой фильтрации. При формировании «гипоренинемического гипоальдостеронизма» с увеличением длительности и недостаточной компенсации СД отмечается снижение случаев артериальной гипертензии.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования дана характеристика изменений компонентов РААС при различной степени компенсации и длительности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Показано негативное влияние высоких доз инсулина, значительно превышающих поддерживающие, на прогрессирование эндотелиальной дисфункции и ДН. Описаны взаимосвязи липотоксичности и хронического неспецифического воспаления на фоне

гипергликемии. Показана целесообразность исследования уровня альфа-2-глобулина для оценки наличия неспецифического воспаления. Проведен анализ гендерных и возрастных особенностей проявления почечного повреждения. При этом показано, что активация РААС происходит с самого начала эндотелиального повреждения и в дебюте проявляется повышением уровней ренина, альдостерона, АКТГ; в дальнейшем же с прогрессированием повреждения наблюдается «переключение» на локальное звено РААС с подавлением классической оси. Полученные результаты исследования позволили разработать алгоритм диагностики диабетической нефропатии и ее доклинических проявлений у пациентов детского возраста с целью раннего выявления и назначения своевременного адекватного, патогенетически обоснованного лечения, а также профилактики эндотелиальных повреждений.

Рекомендовано исследование уровня ренина (как наиболее информативного и стабильного компонента РААС) на всех этапах оценки функциональной сохранности почки при СД-1 у детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы доказательной медицины. Базой для проведения работы послужило эндокринологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России, возглавляемое Заслуженным врачом Российской Федерации, д.м.н., профессором кафедры факультетской педиатрии Тыртовой Людмилой Викторовной, в период с 2015 по 2020 годы. Объектом исследования были 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 3 до 17 лет

обоих полов в равной степени и 35 детей без нарушений углеводного обмена тех же возрастных и половых параметров (в качестве контрольной группы). Предметом исследования являлись особенности течения заболевания с оценкой состояния ренин-ангиотензиновой системы в основной группе на основании физикальных и лабораторно-инструментальных данных, а также сравнительный анализ данных особенностей с контрольной группой детей.

Все участники исследования подписали информированное согласие.

Теоретической основой послужили публикации отечественных и зарубежных авторов.

При проведении данного диссертационного исследования для обработки полученной информации были применены современные методы статистического анализа с использованием пакетов программ Microsoft Office 2013, Statistica, Medcalc, StatTech v.1.2.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Активация РААС происходит до развития диабетической нефропатии, но при уже имеющимся микрососудистом повреждении внепочечной локализации при СД-1.
2. Активация ренин-ангиотензиновой системы у детей и подростков с СД-1 происходит до ускорения СКФ и появления микроальбуминурии, считающейся «золотым стандартом» ранней диагностики диабетической нефропатии.

3. Повышение активности ренина плазмы, как одного из компонентов РААС, может быть использовано в качестве раннего показателя начального диабетического повреждения почек.
4. Инсулинерезистентность, индуцированная хронической гипергликемией при отсутствии компенсации СД и высокими дозами инсулина, является пусковым механизмом каскада нарушений функционирования классической оси «ренин-ангиотензин-альдостерон».
5. Снижение активности ренина плазмы диагностически значимо для оценки прогрессирования диабетической нефропатии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования определялась строгостью использованных статистических методов обработки информации, современными методиками клинико-лабораторной и инструментальной диагностики.

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей представлены в отечественных журналах, рецензируемых ВАК и Scopus, 1 постерный доклад на XVIII Конгрессе Международной нефрологической ассоциации в Венеции, октябрь 2019 г (тезисы в Pediatric Nephrology), рецензируемом Scopus и 1 доклад на Российской научно-практических конференции.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу эндокринологического отделения и учебный процесс кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России.

Личный вклад автора

Участие автора осуществлялось на всех этапах диссертационного исследования: изучение имеющихся публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме работы, планирование дизайна исследования, набор групп участников, проведение исследования, подготовка биоматериала для лабораторного этапа работы, обобщение и статистическая обработка полученных данных, написание статей и подготовка постерных докладов для российских и зарубежных журналов и конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 64 таблицы, иллюстрирована 45 рисунками. Состоит из 4 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 115 источников (из них 99 зарубежных и 16 отечественных).

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенез диабетической нефропатии:

В настоящее время диабетическая нефропатия является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) у взрослого населения и может варьировать от микроальбуминурии до прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП). Однако, установлено, что морфологические изменения в почках больных сахарным диабетом 1 типа предшествуют появлению микроальбуминемии, являющейся «золотым» стандартом в диагностике диабетической нефропатии [95, 115]. Эти изменения связаны с гиперпластическими процессами, избыточной аккумуляцией матрикса с увеличением объема клубочка и интерстиция, а, в последующем, с развитием диффузного нефросклероза. Данный характер морфологических изменений объясняет клинические наблюдения, указывающие на то, что в ходе развития диабетической нефропатии у части пациентов развивается макроскопическое увеличение объема почек. Реномегалия при диабетической нефропатии формируется вследствие увеличения толщины паренхимы почек за счет гипертрофии коркового и мозгового вещества, которое происходит до развития IV-V ст. хронической болезни почек. [7, 32].

На раннем этапе заболевания диабетом 1 типа возрастают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и почечный кровоток. Величина прироста СКФ прямо пропорциональна степени гипергликемии. Во время фазы гиперфильтрации в крови часто снижаются концентрации креатинина и азота мочевины. Обычно через 2-3 года после дебюта заболевания гистологическое исследование почек показывает увеличение мезангия и утолщение

базальной мембранны. Несмотря на эти изменения, СКФ и кровоток остаются повышенными, но протеинурия отсутствует. У большинства больных с формирующейся нефропатией отмечается наличие латентного периода (10-15 лет), в течение которого результаты лабораторных тестов остаются нормальными, однако гистологические изменения нарастают, в моче может определяться небольшое количество альбумина [3, 86].

При гистологическом исследовании обращает внимание расширение (утолщение) ножки подоцита, что характерно даже при отсутствии микроальбуминурии. Отмечается присутствие явных дегенеративных изменений (псевдокисты, вакуолизация) в структуре подоцитов [98].

Патогенетические механизмы включают в себя как влияние гиперперфузии, так и увеличение коллагеновых компонентов базальной мембранны. Причиной нарушения мембранный проницаемости может быть повышенное гликозилирование мембранны. В конце концов мезанглий распространяется в субэндотелиальное пространство и просвет капилляров клубочков, при этом уменьшается фильтрационная поверхность, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Изначальная гиперфильтрация не зависит от накопления NaCl в теле. Так как идет рост проксимальных канальцев, происходит большая реабсорбция клубочкового фильтрата и меньшее его количество достигает macula densa в конце петли Генле, что и приводит к увеличению СКФ. Высокий уровень глюкозы в жидкости проксимальных канальцев стимулирует абсорбцию натрия через натрий-глюкозный котранспортер (SGLT). В экспериментах на стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс было доказано снижение уровня Na, K, Cl в macula densa на 20-28%, что свидетельствует о первичном увеличении реабсорбции. Таким образом, рост проксимальных канальцев приводит к активации натрий-глюкозного котранспортера, что способствует снижению уровня электролитов в macula densa. Это активирует

тубулогломерулярную обратную связь, что повышает СКФ (к его повышению также приводит снижение давления в капсule Боумена).

Альбуминурия возникает из-за дефекта проницаемости клубочкового фильтрационного барьера, который состоит из гломерулярных эндотелиальных клеток (GECs), отделенных от подоцитов гломерулярной базальной мембраной (ГБМ). Между ножками подоцита образуется щелевая диафрагма, через которую происходит первичный процесс фильтрации. В ней расположены белки, например, нефрин, способствующие функционированию почки. Структура и целостность клубочка также поддерживается комплексом местных аутокринных и паракринных сетей между подоцитом и GECs. Этот комплекс содержит сосудистые факторы роста и вазоактивные пептиды, выработка и действие которых нарушается при ДН. При СД происходит отрыв ножек подоцитов, утолщение ГБМ, уменьшение гликокаликса GECs, расширение мезангия с последующим гломерулосклерозом [49].

Все описанные выше изменения в почках происходят на фоне сложного патофизиологического каскада, формирующегося, в первую очередь, на фоне хронической гипергликемии.

Роль гипергликемии в патогенезе ДН:

По современным представлениям ведущую роль в формировании диабетической нефропатии играет гипергликемия и связанные с ней нарушения метаболизма (исследования DCCT, UKPDS, ADVANCE): неферментативное гликирование, оксидативный стресс, дислипидемия, артериальная и внутриклубочковая гипертензия. Указанные факторы запускают процесс склерозирования почечной ткани на самых ранних (доклинических) стадиях поражения почек. Гипергликемии отводится ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Жесткий контроль гликемии, начиная с дебюта СД и на протяжении всего заболевания, важен в предотвращении развития и прогрессирования почечных

осложнений. Так при снижении гликированного гемоглобина до 7%, частота развития альбуминурии снижается на 33%. Гипергликемия изменяет гомеостаз, сосудистую проницаемость в клубочках, увеличивая поток крови и внутрикапиллярное давление, индуцирует снижение продукции NO на эфферентной стороне ренальных капилляров, тем самым увеличивая чувствительность к ангиотензину II с профибротическими эффектами. Исследования показали, что гипергликемия индуцирует продукцию мезангимального клеточного матрикса и апоптоз мезангимальных клеток. Несмотря на то, что при достижении стойкой нормогликемии (целевых значений гликированного гемоглобина) на ранних стадиях ДН поражения обратимы, существует «метаболическая память». При развитии гипергликемии в дальнейшем патологические изменения происходят быстрее [75, 88]. Избыточная продукция митохондриального супероксида при гипергликемии инициирует окислительный стресс с последующим каскадом повреждения сосудистой стенки. Защитные антиоксидантные механизмы при этом также повреждаются, например, снижается уровень митохондриально-специфической супероксид-десмутазы марганца, что приводит к нарушению процессов дыхания клетки и митохондриальной дисфункции (хронический метаболический стресс). Митохондрии также являются источником активных форм кислорода (АФК), образующихся в качестве побочных продуктов метаболизма. В условиях гипергликемии количество АФК увеличивается, что усугубляет окислительный стресс. Также АФК могут повредить митохондриальную ДНК, что в свою очередь замкнет процесс на избыток образования АФК [44]. Повышенный уровень глюкозы сыворотки активирует множество патологических внутриклеточных сигнальных путей, включающих трансформирующий ростовой фактор (TGF) - β 1, фактор роста соединительной ткани (CTGF), экспрессию коллагена IV и фибронектина. Эти факторы приводят к гломерулярному «рубцеванию» и расширению внеклеточного матрикса. Также доказано, что гипергликемия стимулирует митоген-активированные протеинкиназы, включающие внеклеточную

сигнальную киназу 5, которая усиливает фиброз и фосфорилирование [115]. Устойчивая гипергликемия сама по себе увеличивает экспрессию ренина и ангиотензина, что приводит к увеличению ангиотензина II, который стимулирует ростовые факторы TGF-В и VEGF-А. [28]. Эти факторы участвуют в утолщении гломерулярной базальной мембранны, расширении мезангия, внеклеточном отложении белка и росту протеинурии. [28, 38]. Увеличение выработки АТII мезангимальными клетками с увеличением конверсии АТI в АТII опосредовано независимыми от АПФ механизмами, к которым относятся такие энзимы как тонин, трипсин, калликреин, катепсин G, химазы [62, 110]. В экспериментах со стрептозотоцин-индуцированным диабетом у мышей было показано снижение уровня АПФ II, способного деградировать АТ II в АТ (1-7). [87].

Роль инсулина в патогенезе ДН:

Инсулин в норме расширяет сосуды почки, однако при СД-1 его действие обладает обратным эффектом [104]. Доказано, что при СД-1, также как и при СД-2 формируется инсулинерезистентность (ИР) за счет нарушения моделирования клеточных реакций [52, 81]. ИР вовлечена в развитие гломерулярной гипертензии и гиперфильтрации, которые наблюдаются в начальной стадии ДН. Кроме того, она способствует повышению соляной чувствительности, которая также способствует гипертензии, альбуминурии и снижению функции почек. Действие инсулина на каналцы приводит к их дисфункции. Еще одно из его действий, это митохондриальная метаболическая перегрузка, которая ведет к оксидативному стрессу и белковому ответу, что приводит к апоптозу [49]. При повышении SHP-1 (Src homology-2 domain-containing phosphatase-1) на фоне гипергликемии усиливается инсулинерезистентность подоцитов (за счет связывания SHP-1 с инсулиновым рецептором β) с последующей отслойкой подоцитов и их потерей [76]. Повышенный уровень воспалительных цитокинов при оксидативном стрессе замыкает порочный круг путем усиления

инсулинерезистентности за счет индуцирования фосфорелирования IRS-1 [50]. Инсулин также влияет и на РААС, путем увеличения экспрессии и активации АПФ-2.

Иные факторы, участвующие в почечном повреждении при ДН:

Помимо выше перечисленных факторов, в развитие почечного повреждения немалую роль играют и гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ангиотиотины, участвующие в активации оксидативного стресса. В патогенезе формирования хронического неспецифического воспаления также задействованы протеины тирозинкиназы (JAK), белки STAT, YKL-40, митоген-активированные протеинкиназы (MAPKs), TGF β -индуцированный Smad сигнальный путь, пероксисомы (PPARs), остеопонтин (промоутер альдостерон-индуцированного воспаления), p27(Kip1) – ингибитор циклин-зависимой киназы, уротензин II, Toll-like рецепторы [73, 77], TNF α , интерлейкин-6 сыворотки, орозомукоид, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); Нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокайн (NGAL). Маркерами гломерулярного повреждения являются цистатин С, церулоплазмин, металлопротеиназы MMP9; тубулоэпителиальными — N-ацетил- β -деглюкозамиnidаза (NAG), NGAL, KIM-1, CTGF, TGF- β .

Сведения о половой предрасположенности к развитию ДН разнятся (исследования среди подростков). Одни исследования показывают более частое развитие данного осложнения у лиц мужского пола, другие напротив, отмечают выше частоту у девушек, что связывают с более ранней активацией половых гормонов.

1.2 Особенности РААС при СД:

Все компоненты РААС играют важную роль в развитии диабетической нефропатии. Например, в формировании стадии почечного папиллярного некроза участвуют повышенные уровни ренина и АТII в почке, что

подтверждено в экспериментальных исследованиях на трансгенных крысах, а стадия почечного тубулярного ацидоза, характеризующаяся гиперкалиемией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, ассоциирована с диабетическим гипоальдостеронизмом [75].

Ангиотензин II оказывает свои физиологические эффекты через рецепторы ангиотензина I и II (AT1R и AT2R). Через AT1R эффекты включают: вазоконстрикцию, удержание натрия в проксимальных почечных канальцах, высвобождение альдостерона в надпочечниках; через AT2R эффекты включают: вазодилатация артериол, противовоспалительное действие на гладкомышечные клетки сосудов, антиплиферативные эффекты [83]. AT1R взаимодействуют с множеством протеинов G (Gq/11, G12, G13, Gi), которые участвуют в продукции сигнальных молекул - фосфолипаза С/инозитолтрифосфат/диацилглицерол/Ca²⁺ путь, МАРК, тирозин киназы и фосфатазы, НАДФ оксидазы, JAK-STAT путь, RhoA/Rho-киназы, усиливающих оксидативный стресс. Многие из этих сигнальных молекул, воздействуя на AT1R, потенцируют сосудосуживающий эффект [50, 59]. AT1R предварительно образовывает гетеромерный комплекс с рецептором для конечных продуктов позднего гликирования (RAGE). Активация AT1R ангиотензином II запускает трансактивацию цитозольного хвоста RAGE и экспрессию провоспалительного гена независимо от высвобождения лигандов RAGE или лиганд-связывающего эктодомена RAGE [84]. Ингибиование рецептора AT1 снижает продукцию фибротических цитокинов и накопление внеклеточного матрикса, снижает проницаемость почечного альбумина через регулирующие цитокины, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста [82]. Активация AT2R в эндотелии увеличивает внутриклеточный ацидоз и уровень плазменного калликреина, который вызывает выделение брадикинина и связывание с рецептором брадикинина (B2R). Брадикинин активирует эндотелиальную оксида азота синтетазу (eNOS), которая участвует в продукции оксида азота.

AT1R активирует НАДФН-оксидазу, основной источник продукции активных форм кислорода (АФК), благодаря которым происходит активация eNOS. Хроническая активация AT1R ведет к экспрессии АФК, которая активирует Рук2-киназы и тем самым увеличивает экспрессию эндотелина-1 [85]. Избыточное образование АТII, вызванное гипергликемией, также способствует экспрессии GFAT (фруктоза-6-фосфатамидотрансфераза) в гломерулярных мезангимальных клетках, которая запускает повышенную экспрессию генов TGF- β , ингибитора плазминогена-1, фибронектина, что является причиной утолщения базальной мембранны, мезангального расширения и сосудистых повреждений.

Альдостерон является фактором риска развития воспаления и фиброза, вызывающих сердечно-почечное повреждение. Помимо влияния на минералокортикоидные рецепторы в классическом расположении дистального нефронов, эти эффекты опосредованы через минералокортикоидные рецепторы на гладкомышечные клетки, эндотелий, фибробласты, подоциты [39, 78]. Повышенное потребление соли в пищу (по некоторым данным) ухудшает воспаление и ренальный фиброз при уже имеющейся ДН [80].

Первично активация ренин-ангиотензиновой системы регулируется классической центральной осью (АКТГ-корковое вещество надпочечника). В последующем при прогрессировании хронического неспецифического воспаления, повреждения почки с развитием внутриклубочковой гипертензии, происходит «переключение» регуляции с центральной на локальную внутриклубочковую.

Установлено, что при СД-1 характерен гипоренинемический гипоальдостеронизм [96, 100]. Данный парадокс рассматривался еще Deborah A. Price в 1999 году и далее другими исследователями. Причем чем хуже гликемической контроль диабета и выше HbA1c, тем ниже АРП. В то же время уровень циркулирующего АТII не коррелирует с HbA1c и остается

стабильно высоким [23]. Низкий уровень ренина в некоторых исследованиях (Correa-Rotter) объясняется также сниженной продукцией ангиотензиногена, пострадавшей от СД печенью. Также при высоких концентрациях глюкозы крови происходит гликирование ангиотензиногена, вследствие чего, он становится менее эффективным субстратом для ренина [100]. Также ангиотензиноген может деградироваться катепсинами, включая катепсин L [41]. Однако некоторые исследователи утверждают, что при гипергликемии стимулируется экспрессия генов ангиотензиногена в проксимальных канальцевых клетках человека [105]. Таким образом, можно предположить, что при развитии СД гипергликемия изначально повышает внутрипочечный уровень ангиотензиногена, приводя к образованию АТII в почке. Затем неадекватная продукция АТII может дополнительно стимулировать местную экспрессию ангиотензиногена и ассоциированного с ним поколения АТII в почке. Предполагается, что такой порочный круг внутрипочечной активации РААС является критическим фактором для прогрессирования диабетической нефропатии [35, 91]. Помимо АТII и высокой глюкозы, другие факторы, такие как митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), активные формы кислорода (АФК) и ядерный фактор kappa-Light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB), также, как сообщается, активируют экспрессию ангиотензиногена. Местом синтеза локально-почечного АТII являются собирательные трубки нефrona. Высокие концентрации циркулирующего АТII стимулируют синтез проренина в собирательных трубках почек, который в свою очередь способствует высвобождению локального АТII в интерстициальную ткань почек и в перитубулярные капилляры. При СД активность локально-почечного проренина и АТII в собирательных трубках повышена в 3,5 раза при низкой АРП. Поскольку АТII по механизму обратной связи служит ингибитором синтеза почечного ренина, то гипоренинемическое состояние при СД можно объяснить высокой активностью АТII. В физиологических условиях активность локально-почечного АТII определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики,

процессы фильтрации, работу почечных канальцев. В патофизиологических условиях активация почечного АТII и его соединение с AT1-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая при длительном воздействии на ткань клубочков приводит к их склерозированию. Соединение АТII с AT1-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, хронической почечной недостаточности (ХПН) [12, 27]. Кроме того, локальная секреция АТ II происходит и в сосудистой стенке (не только в почках) с помощью классического АПФ1, а также альтернативным путем, например, с вовлечением катепсина D и G и тканевого калликреина (который может обойти рениновый этап) из ангиотензиногена. Некоторое сродство к рецепторам MR (минералокортикоидов) имеет и кортизол, поэтому он также может стимулировать АТII [21].

В условиях гипергликемии происходит активация всех локальных компонентов РААС, тем самым снижая ее системную активность [64, 67]. Однако некоторые исследователи утверждают, что уровень альдостерона, наоборот, может расти, так как регулятором его высвобождения является ангиотензин II, уровень которого возрастает [94]. Еще в 90-х годах прошлого столетия в исследованиях Вильсона было показано снижение уровня и проренина до формирования альбуминурии.

Ренин также непосредственно участвует в развитии почечного фиброза через связывание с его мембранным рецептором PRR [36], тем самым инициируя внутриклеточную трансдукцию сигнала и индуцируя трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и экспрессию матриксных генов. Ренин может самостоятельно индуцировать мезангимальную гипертрофию, гломерулосклероз и почечный фиброз, поскольку его рецептор,

PRR, преимущественно локализуется в мезангии клубочков и собирательном канальце. Он также может активировать множественные внутриклеточные сигнальные пути и способствует экспрессии матриксных генов через АТII-независимый механизм. В мезангальных клетках ренин увеличивает продукцию матриксных белков путем повышения регуляции TGF- β 1, которая не зависит от его ферментативного действия для усиления генерации АТII. В подоцитах АТII индуцирует апоптоз клеток по механизму, включающему TGF- β 1. Интересно, что недавние исследования показывают, что TGF- β 1 также индуцируют экспрессию генов РААС [113].

Ангиотензиноген также усугубляет диабетическую нефропатию. Он, действуя на почку, повышает внутриклубочковое давление, усиливает гиперфильтрацию. Учитывая отсутствие повышения сывороточного ангиотензиногена у больных СД, уровень мочевого ангиотензиногена отражает внутрипочечную его секрецию (не печеночную), тем самым характеризуя работу РААС. Данная внутрипочечная активация происходит за счет воздействия гипергликемии на Р38 МАРК [62]. В исследованиях доказана положительная корреляция ангиотензиногена с микроальбуминемией [89]. Неоднократно отмечено, что его экскреция прогрессивно увеличивается по мере нарастания протеинурии [27].

По некоторым данным возможно перераспределение компонентов РААС внутри диабетической почки. Например, ангиотензин превращающий фермент (АПФ) может переходить в клубочки, тогда как ренин и ангиотензин II могут экспрессироваться (de novo) в проксимальных канальцах, активируя факторы (TGF- β 1), способствующие тубулоинтерстициальному фиброзу [58].

Ангиотензин-превращающий фермент-2, ангиотензин (1-7) и ангиотензин (1-9) являются ключевыми компонентами неканонического РААС-пути. Как и АПФ, АПФ2 принадлежит к семейству металлопротеаз. АПФ2 - это мембранный фермент, который также находится в растворимой форме в плазме, а также в тканях, таких как сердце, печень, почки, головной мозг и

кровеносные сосуды. Экспрессия гена АПФ2 высока в почках и низка в сердце, аорте, легких и сетчатке. АПФ и АПФ2 имеют 40% гомологичных аминокислотных последовательностей, но имеют различные субстратные особенности. АПФ2 имеет большее сродство к АТII, чем к АТI. Поскольку АПФ2 трансформирует АТII до АТ (1-7), было расценено, что АПФ2 противопоставлен АПФ для регулирования баланса между АТII и АТ (1-7). Экспериментальные исследования показывают, что уровень экспрессии АПФ2 в диабетической почке изменяется в зависимости от стадии заболевания. У индуцированной стрептозотоцином диабетической крысы экспрессия АПФ2 была снижена в проксимальных канальцах, в то время как гломерулярная экспрессия была увеличена. Была выдвинута гипотеза, что на ранних стадиях ДН АПФ2 работает как защитный механизм против АПФ-зависимого нарастания АТII и последующего развития ДН. В результате длительной гипергликемии и последующей активации провоспалительных и профибротических путей экспрессия АПФ2 становится нисходящей регулируемой и заболевание прогрессирует. Эта гипотеза была подтверждена исследованием Ye и его коллег, которое показало, что у мышей, с введенным антагонистом АПФ2, развивается альбуминурия и гломерулосклероз [82, 109]. Новый пептид из неканонического пути, аламандин, был недавно идентифицирован у крыс, мышей и людей. Этот гептапептид генерируется каталитическим действием АПФ2 на АТII или реакцией декарбоксилирования на АТ (1-7). Аламандин производит те же эффекты, что и АТ (1-7), такие как вазодилатация [69, 90].

Также все больше данных свидетельствуют о том, что активация Toll-Like Receptor 4 тесно связана с воспалительным процессом и почечным фиброзом при ДН, включая прогрессивное накопление конечного продукта гликирования, активацию путей РААС [37].

Генетические аспекты развития диабетической нефропатии:

Генетическая предрасположенность к ДН тоже играет роль в ее развитии. В некоторых семьях, в которых диабетом страдают несколько человек, диабетическая нефропатия отмечается у 80% сибсов. На сегодняшний день большое значение в патогенезе хронической болезни почек отводится генам РААС: ген фермента, превращающего ангиотензин I (ACE), ген ангиотензиногена (AGT), ген рецептора ангиотензина 2 типа 1 (AGTR1), ген рецептора ангиотензина 2 типа 2 (AGTR2).

Гены РААС регулируются несколькими факторами, в том числе гипергликемией, высоким содержанием соли, перегрузкой альбумином, сниженной доступностью оксида азота и повышенным уремическим токсином [113].

1.3 Диагностика диабетической нефропатии:

Под хронической болезнью почек понимают патологию почек любой этиологии с наличием одного или более лабораторных, структурных или функциональных признаков повреждения почек длительностью более 3 месяцев или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 месяцев с даже в отсутствие других признаков почечной патологии (KDOQI-2002). Однако, в детском и подростковом возрасте преимущественно встречаются доклинические стадии ДН, в связи с чем основными критериями для верификации данного осложнения являются только лабораторные показатели [15].

В соответствии с рекомендациями KDOQI (2002), ADA (2005) и Национальными рекомендациями по ХБП (2012) поражение почек при СД, в целом, и ДН, в частности, следует подразделять в соответствии с универсальной классификацией хронической болезни почек (ХБП). Данная

классификация предполагает определение стадии любого хронического повреждения почек по уровню СКФ с индексацией по уровню альбуминурии (АУ).

К клиническим стадиям ДН относятся стадия начинающейся ДН (стадия микроальбуминурии), стадия выраженной ДН (стадия протеинурии) и стадия уремии (ХПН) – классификация, утвержденная Минздравом РФ в 2000г.

В настоящее время после множества проведенных исследований огромное значение уделяется доклиническому этапу повреждения почечной ткани, исходя из чего рассматриваются следующие этапы ДН:

1 стадия: Гиперфильтрации.

2 стадия: Тихая. Нет явных признаков повреждения функции почек. СКФ в пределах нормы, отсутствует альбуминурия. Однако эта фаза связана со значительными структурными изменениями, включая утолщение базальной мембранны и мезангимальное расширение.

3 стадия: Микроальбуминурии. Формируется при значительных гломерулярных повреждениях. Может быть транзиторной. СКФ на этой стадии может быть любой (повышенной, нормальной, сниженной).

4 стадия: Макроальбуминемии.

5 стадия: Почечная недостаточность (уремия).

Клиническая стадия ХБП считается при снижении СКФ до 60 мл/мин и альбуминемии выше 30 мг/г креатинина [32]. ХБП может выставляться при снижении СКФ менее 60 мл/мин более 3 месяцев с наличием или отсутствием почечных повреждений. К почечным повреждениям в данном случае относятся структурные или функциональные отклонения (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия, изменения со стороны чашечно-лоханочной системы) [9].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ДН является альбуминурия, что вызывает значительные затруднения в верификации патологии почек на доклиническом этапе. Именно поэтому все больше исследований направлено на выявления новых биомаркеров, дополняющих картину выраженности патологического процесса. При этом исследование уровня микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации не теряет своей актуальности. Оценка этих показателей представлена в таблицах ниже.

Для скрининга альбуминурии допустимо использование полуколичественных методов (тест-полоски на альбумин мочи), но положительный тест требует количественного подтверждения с определением суточной АУ или отношения альбумин/креатинин мочи в утренней порции мочи. Исследование альбумина в разовой порции мочи менее надежно. Контроль АУ надо проводить у всех больных 1 раз в год, начиная с 5 года от момента выявления СД-1. Выявление АУ >30 мг/сутки требует подтверждения в 2 из 3 последовательных тестах. Подтверждение АУ >30 мг/сутки с высокой вероятностью говорит о развитии 2 стадии ДН, является показанием для терапии и требует контроля более 2 раз в год. Оценка уровня протеинурии по общему анализу мочи не пригодна ни для диагностики ранних стадий ДН, ни для контроля за течением ДН и эффективностью лечения из-за неудовлетворительной чувствительности и воспроизводимости метода. При стойкой протеинурии (АУ >300 мг) для контроля ДН следует использовать суточную потерю белка (СПБ), или отношение белок мочи/креатинин мочи в разовой ее порции ежеквартально. Выполнению плановых тестов на альбуминурию/протеинурию должен предшествовать рутинный анализ мочи, поскольку инфекции мочевыводящих путей, гематурия, наряду с острыми фебрильными состояниями, тяжелой физической нагрузкой, кратковременной выраженной гипергликемией могут исказить их результаты.

Таблица 1 – Индексация альбуминурии в соответствии с Национальными рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы профилактики, диагностики и скрининга, подходы к лечению» [10]

Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	A3	A4
Краткая характеристика (аббревиатура)	Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	нефротическая
Диапазон (мг/сутки или мг/г креатинина мочи)	<10	10-29	30-299	300-1999*	$\geq 2000^{**}$
Скрининг и мониторинг	Оценка экскреции альбумина с мочой			Оценка экскреции белка с мочой	

* - соответствует суточной протеинурии $\geq 0,5$ г ** - соответствует суточной протеинурии $\geq 3,5$ г

Учитывая множество факторов, влияющих на альбуминурию, таких как физическая активность, уровень АД, гипергликемия, суточная экскреция микроальбумина может быть недостоверна, поэтому допустимо трехкратное определение микроальбумина в разовой порции мочи [30].

Таблица 2 – Классификация ХБП по уровню альбуминурии и АСР [4]

Категория	ACR мочи		СЭА (мг/24 часа)	Описание
	мг/ммоль	Мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

СЭА – скорость экскреции альбумина, АСР – отношение альбумин/креатинин, *включая нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

В настоящее время диагностика ДН путем оценки АСР считается достоверным методом и положительно коррелирует с микроальбуминурией [30].

За последние несколько лет исследователи показали, что диагностированная микроальбуминурия в течение нескольких лет остается только у трети пациентов, еще у трети наступает нормоальбуминурия, у оставшейся трети процесс прогрессирует до протеинурии. Таким образом, МАУ может рассматриваться в качестве маркера, а не предиктора ДН [30]. Таким образом, самой сложной для диагностики группой является нормоальбуминурическая.

Уровень СКФ в настоящее время признан лучшим методом оценки функции почек в целом как у здоровых лиц, так и при различных заболеваниях. На сегодняшний день доказано, что этот показатель можно рассматривать независимо от уровня микроальбуминурии для оценки ДН. Нормальный уровень СКФ соотносится с возрастом, полом, поверхностью тела. Для определения уровня СКФ используют расчетные методы: для взрослых формулы Cockcroft-Cault и MDRD, для детей - формулы Schwartz и Counahan-Barratt [14].

Формула Шварца (ранее рекомендованная): 0,0313 x рост (см) / креатинин плазмы (мкмоль/л)

Для мальчиков старше 13 лет коэффициент 0,0313 заменяется на 0,0616.

Формула Куннахана-Баррата (Counahan-Barratt): 0,43 x рост (м) / креатинин плазмы (мкмоль/л)

Однако, учитывая, что СКФ включает в себя оценку давления ультрафильтрации, проницаемость капиллярной стенки на поверхность, его невозможно измерить напрямую, поэтому он характеризует приблизительное определение клиренса [1].

Таблица 3 – Факторы, влияющие на уровень СКФ [9]

Фактор	Эффект	Механизм/Комментарий
Возраст	снижает	Уменьшение образования креатинина вследствие возрастного снижения мышечной массы
Женский пол	снижает	Более низкая мышечная масса по сравнению с мужчинами
Вегетарианская диета	Снижает	Уменьшение образования креатинина
Потребление мяса	увеличивает	Транзиторное увеличение образования креатинина, как правило, с транзиторным увеличением СКФ
Развитая мускулатура	увеличивает	Большая мышечная масса с увеличением потребления белка в пищу
Недостаточное питание/ неразвитая мускулатура/ ампутации	снижает	Сниженная мышечная масса с низким поступлением белка в пищу
Триметоприм, циметидин, фибраты (за исключением гемифиброзила, фенофибрата)	увеличивают	Снижение канальцевой экскреции креатинина
Цефалоспорины	увеличивают	Взаимодействие с солями никрата

Формула Шварца была разработана в середине 1970-х годов для оценки СКФ у детей. Последние данные предполагают, что и эта формула в настоящее время завышает СКФ, так как происходит измерение в плазме выводимого йогексола, используемого при измерении креатинина. В связи с этим Г. Шварцем была предложена в 2009 году более усовершенствованная формула, которая также учитывает уровень цистатина С, азота мочевины:

$$\text{СКФ (мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2) = 39,1[\text{рост (м)}/\text{креатинин сыворотки (мг/дл)}]^{0,516} \times [1,8/\text{цистатин С (мг/л)}]^{0,294} [30/\text{азот мочевины (мг/дл)}]^{0,169} [1,099]^{\text{male}} [\text{рост (м)}/1,4]^{0,188}$$

При измерении роста в см, коэффициент 0,516 заменяется на 0,413. [43].

Однако на сегодняшний день существует множество формул оценки функции почек с использованием цистатина С. В многочисленных исследованиях доказана эффективность упрощенной формулы: $100 \times 1/\text{цистатин С (мг/л)}$ [1].

При проведении амбулаторного скрининга и мониторинга достаточно использовать значения СКФ по расчетным формулам (рСКФ), основанным на определении концентрации креатинина сыворотки (Pcr), пола, возраста и расы больного. Международные и национальные рекомендации сводятся к тому, что определение Pcr не может заменить оценку СКФ и должно сопровождаться соответствующим расчетом СКФ. СКФ необходимо контролировать не менее 1 раза в год у пациентов с 1-2 стадиями ДН; не менее двух раз в год у пациентов со стойкой протеинурией. При снижении СКФ < 60 мл/мин ее контроль надо проводить не реже, чем раз в 3 месяца для оценки темпов прогрессирования и решения вопроса о начале подготовки к дialisзу [10].

Таблица 4 – Стадии хронической болезни почек (ХБП) у больных СД [4]

СКФ	определение	стадия
> 90	Высокая и оптимальная	C1 (Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ)
60 – 89	Незначительно сниженная	C2 (Повреждение почек с легким снижением СКФ)
45 – 59	Умеренно сниженная	C3а
30 – 44	Существенно сниженная	C3б

Продолжение таблицы 4

СКФ	определение	стадия
15 – 29	Резко сниженная	C4 (Тяжелое снижение СКФ – подготовка к заместительной терапии)
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5 (Заместительная терапия при наличии уремии)

В настоящее время доказано, что снижение СКФ может происходить и в условиях нормопротеинурии, в связи с многофакторностью поражения почек при ДН. Нормоальбуминурическая почечная недостаточность, вероятно, представляет собой мультифакторные пути потери почечной функции. Неальбуминурический фенотип может быть связан с макроангиопатией вместо микроангиопатии и/или последствиями многократных эпизодов острого повреждения почек даже в легкой степени (например, в ходе гипергликемии). Наличие же альбуминурии прогностически менее благоприятный признак, характеризующий прогрессирование ХБП лучше, чем потеря СКФ. Однако феномен нормоальбуминурии при снижении СКФ говорит о невозможности оценки степени ДН только по альбуминурии [45].

В 2010 году была разработана классификация ДН по степени гломерулярных изменений [97].

Таблица 5 – Классификация

Класс	Описание	Включаемые критерии
I	Легкие или неспецифические изменения, незначительное утолщение базальной мембранны	Биопсия не соответствует ни одному из критериев, упомянутый ниже для класса II, III, или IV Базальная мембрана > 395 нм у женщин и > 430 нм у мужчин в возрасте старше 9 лет
IIa	Слабое мезангимальное расширение	Биопсия не соответствует критериям класса III или IV

Продолжение таблицы 5

Класс	Описание	Включаемые критерии
ІІа	Слабое мезангиальное расширение	Умеренное расширение мезангия более 25% от наблюдаемого мезангиума
ІІб	Сильное мезангиальное расширение	Соответствует классу ІІа
ІІІ	Нодулярный склероз (узелки Киммельстила-Уилсона)	Биопсия не соответствует критериям класса ІV Хотя бы один узелок Киммельстила-Уилсона
ІV	Диабетический гломерулосклероз	Глобальный гломерулярный склероз в 50% клубочков Поражения І-ІІІ класса

Таблица 6 – Оценка интерстициальных и сосудистых поражений при ДН [97]

Поражение	Критерии	Оценка
Интерстициальное поражение		
Интерстициальный фиброз и клубочковая атрофия (ИФКА)	отсутствуют	0
	менее 25%	1
	25-50%	2
	более 50%	3
Интерстициальное воспаление	отсутствует	0
	инфилtrация только в области ИФКА	1
	инфилtrация за пределами ИФКА	2
Сосудистые поражения		
Артериолярный гиалиноз	отсутствует	0
	хотя бы одна зона артериолярного гиалиноза	1
	больше одной зоны артериолярного гиалиноза	2
Вовлечение крупных сосудов	-	да/нет

Продолжение таблицы 6

Поражение	Критерии	Оценка
Артериосклероз (количество пораженных артерий)	без утолщения интимы	0
	Утолщение интимы меньше, чем толщина медиа	1
	Утолщение интимы больше, чем толщина медиа	2

Таблица 7 – Основные стадии эволюции ДН [10]

стадии	морфология	АУ*	протеинурия**	СКФ	средние сроки развития от начала СД
стадия 1 (субклинические структурные изменения, преклиническая)	объем МезМ (→ или ↑) толщина ГБМ (↑) объем клубочка (→) гломерулосклероз (→)	<10-29	Нет	↑ или →	2-5 лет
стадия 2 (альбуминурия и начальное снижение функции почек)	объем МезМ (↑-↑↑) толщина ГБМ (↑-↑↑) объем клубочка (↑) гломерулосклероз (→ или ↑)	30- 299	Нет	→ или ↓	6-13 лет
стадия 3 (альбуминурия и прогрессирующее снижение функции почек)	объем МезМ (↑↑) толщина ГБМ (↑↑) объем клубочка (↑↑) гломерулосклероз (↑↑)	300>	да	↓↓	10-20 лет

* - мг/сутки, ** - в рутинных анализах мочи; АУ – альбуминурия, ↑ - увеличение, → - отсутствует или нет изменений, ↓ - снижение

Таблица 8 – Стадии развития диабетической нефропатии, предложенные С.Е. Mogensen (1983) – [6]

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
I. Стадия гиперфункции	Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	Дебют сахарного диабета

Продолжение таблицы 8

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
II. Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембранны клубочков, экспансия мезангия, гиперфильтрация нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	>2 лет <5 лет
II. Стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ	>5 лет
IV. Стадия выраженной ДН	Протеинурия, артериальная гипертензия снижение СКФ, склероз 50-75% клубочков	> 10-15 лет
V. Стадия уремии	СКФ < 10 мл/мин, тотальный гломерулосклероз	> 15- 20 лет

На сегодняшний день как важный фактор прогрессирования ДН рассматривается анемия. В многочисленных исследованиях (KEEP, PAERI) распространенность анемии у лиц с СД и ДН в 1,5-2 раза превышала таковую у лиц без сахарного диабета. Наиболее важная причина анемии у больных СД с ДН - снижение продукции эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефrona. Она ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ретинопатией.

Ниже представлена оценка комбинированного риска сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности.

			Альбуминурия**			
			A1	A2	A3	
			Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена	
			<30 мг/г <3 мг/ммоль	30 – 300 мг/г 3 – 30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль	
Категории СКФ [мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥ 90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60 – 89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45 – 59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30 – 44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15 – 29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Терминальная почечная недостаточность	< 15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Рисунок 1 – Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии [4]

Известно, что сонографические изменения почек достаточно точно отражают патологические процессы, связанные с динамикой объема органа или его части на фоне разных заболеваний. Так при диабетической нефропатии доказано, что реномегалия не только является характерной чертой данного осложнения, но и, в существенной степени, оказывает влияние на течение и прогноз этого заболевания почек. Увеличение объема почек, главным образом, определяется утолщением паренхимы и прогрессирует вплоть до развития выраженной степени дисфункции почек, соответствующей IV ст. хронической болезни почек [7].

На сегодняшний день в диагностике диабетической нефропатии крайне редко прибегают к исследованию компонентов РААС. Это связано с множеством факторов, во-первых, сложность в проведении забора и быстрой транспортировки материала, во-вторых, множество внешних факторов, влияющих на результат, в третьих, отсутствие единого мнения об интерпретации полученных результатов.

Определение активности ренина плазмы – иммунологический анализ, определяющий уровень ангиотензина I в 1 мл сыворотки при температуре

37С. Его уровень зависит от содержания соли в пище, положения тела, приема диуретиков, физической активности и уровня половых гормонов. Для большей достоверности его уровень рекомендуется измерять сразу после подъема с постели и через 4 часа после этого. Для интерпретации результатов необходимо параллельное исследование общей экскреции натрия в суточной моче.

Альдостерон вырабатывается в течение суток неравномерно. На его уровень в крови влияет множество показателей, таких как злоупотребление поваренной солью, прием мочегонных, НПВС, слабительных препаратов, β -блокаторов, гормональных контрацептивов, повышенные двигательные нагрузки, курение, диета.

Для более точной интерпритации результатов уровней альдостерона и активного ренина плазмы необходима оценка экскреции электролитов. Их определение происходит непрямым методом – ионселективными электродами. Калий является преобладающим внутриклеточным катионом, в основном он выводится из организма почками, его содержание в моче напрямую зависит от содержания в плазме. Натрий же основной катион внеклеточной среды. Оценка экскреции этих электролитов крайне важна для анализа степени внутрипочечного поражения при сахарном диабете.

1.4 Лечение диабетической нефропатии:

На основании данных DCCT / EDIC было показано, что оптимальный гликемический контроль препятствует возникновению сосудистых осложнений. Что касается ДН, в исследовании DCCT / EDIC развитие макроальбуминурии было снижено на 54% (диапазон 19–74) благодаря строгому гликемическому контролю, что указывает на важность поддержания нормогликемии для здоровья почек [101].

Также были разработаны стратегии дополнительной (пероральной) фармакотерапии в дополнение к терапии инсулином. Исследования с метформином, агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибитором дипептидилпептидазы-4 показали общие скромные преимущества у взрослых с СД-1 при добавлении к терапии инсулином и даже возможность усиления неблагоприятных эффектов, таких как гипогликемия [68]. С другой стороны, было обнаружено, что терапия метформином по сравнению с плацебо у подростков с СД-1 улучшает маркеры ССЗ [25], [19].

Кроме того, в настоящее время для подавления эффектов ангиотензина II используются три класса лекарств, которые взаимодействуют с РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, БРА селективно ингибируют ангиотензин II от активации ангиотензин-специфического рецептора AT1, а ингибиторы ренина блокируют превращение ангиотензиногена в ангиотензин. Используя данные рандомизированных исследований, некоторые анализы показывают, что сравнения различных блокаторов РААС показали сходное влияние ингибиторов АПФ и БРА на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы у взрослых с сахарным диабетом. По сравнению с монотерапией комбинация ингибитора АПФ и БРА не дала существенных преимуществ с точки зрения основных результатов [29]. Также недавно опубликованные результаты исследования кардиоренального вмешательства у подростков с СД-1 продемонстрировали, что использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и статина не приводило к изменению экскреции альбумина с мочой с течением времени [66].

Американская диабетологическая ассоциация предлагает рассмотреть лечение ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина, когда имеется постоянно повышенное отношение альбумина к креатинину в моче (> 30 мг/г), задокументированное как минимум с двумя из трех образцов мочи. Титровать дозу необходимо для поддержания артериального давления в пределах соответствующих возрасту. Образцы мочи должны быть получены через 6-месячный интервал после усилий по улучшению гликемического контроля и нормализации артериального давления [18].

Учитывая роль альдостерона в развитии воспаления и фиброза, для снижения его патологического воздействия при развитии ДН предложено использование блокаторов минералокортикоидных рецепторов (МР). В экспериментальных моделях они уменьшают альбуминурию, гломерулосклероз, почечную макрофагальную инфильтрацию, синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и экспрессию транскрипционного фактора NF-кВ MCP-1. Хотя блокада альдостерона может быть потенциальной терапевтической целью, необходимо соблюдать осторожность, поскольку МР-блокаторы ассоциированы с гиперкалиемией [82].

Ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) продемонстрировали ренопroteкцию [106]. Однако они вызывают глюкозурию, что делает мочу привлекательной культуральной средой для бактерий, что приводит к небольшому увеличению инфекций мочеполовой системы. Наиболее часто наблюдаемыми инфекциями являются грибковые поражения кожи половых органов (5–10% женщин). Тем не менее, для людей с СД-1 наиболее критическим потенциальным побочным эффектом является диабетический кетоацидоз. Ингибиторы SGLT2 улучшают СКФ; используются у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 m^2 и особенно у пациентов с альбуминурией > 300 мг/г [53].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 снижают прогрессирование макроальбуминурии и рекомендованы преимущественно на ранней стадии ДН.

Таким образом, основной терапией ДН на ранних стадиях является хороший гликемический контроль. Использование медикаментозной коррекции показано при выраженной протеинурии и снижении СКФ.

Заключение:

Диабетическая нефропатия является серьезным инвалидизирующим микрососудистым осложнением сахарного диабета, протекающим длительно без клинических проявлений. На момент появления альбуминурии уже имеются значимые структурные повреждения ткани почки и нарушения функции органа. Несмотря на обратимость данных изменений на фоне хорошего гликемического контроля, формируется «метаболическая» память, что способствует более быстрому каскаду патологических изменений при декомпенсации заболевания. Принимая во внимание мультифакторность развития диабетической нефропатии, необходимо более углубленное изучение каждого звена патогенеза для выработки новых эффективных подходов к профилактике, ранней диагностике и эффективному лечению. Также, учитывая ведущую роль гипергликемии, как пускового механизма каскада патологических процессов, необходима информированность населения (семей пациентов) о важности изменения образа жизни, питания, контроля гликемии.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России в период с 2015 по 2020 годы.

В основную группу исследования было включено 75 детей и подростков с ранее диагностированным сахарным диабетом 1 типа без ранее диагностированной диабетической нефропатии в возрасте от 3 до 17 лет обоих полов в равной степени (общая характеристика группы представлена в таблице 9).

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов основной группы, включенных в исследование

Параметр	Категория	Абсолютное количество	% соотношение
Пол	Мальчики	38	50,7
	Девочки	37	49,3
Возраст	3-7 лет	6	8
	8-12 лет	19	25,3
	13-16 лет	35	46,7
	Старше 16 лет	15	20
Место проживания	Санкт-Петербург	29	38,7
	Ленинградская область	41	54,7
	Другие регионы	5	6,7
Длительность заболевания	Менее 5 лет	33	44
	5-10 лет	28	37,3
	Более 10 лет	14	18,7
Степень компенсации	Компенсированный	24	32
	Субкомпенсированный	23	30,7
	Некомпенсированный	28	37,3

Все дети были рождены доношенными. Ни у одной из матерей не было внутриутробной инфекции; у 11 отмечалась никотиновая зависимость.

Принимая во внимание, что ранний перевод на искусственное вскармливание может спровоцировать более ранний дебют наследственно обусловленного СД, проведен анализ характера вскармливания пациентов на первом году жизни, - 27 находились на грудном, 48 на смешанном или искусственном. Прикормы у всех введены в срок.

Среди пациентов 38 имели ранее выявленные осложнения СД (12 человек два и более осложнений), из них 29 имели полинейропатию нижних конечностей, 7 ангиопатию сетчатки, 3 липоидный некробиоз нижних конечностей. Диабетическая нефропатия ранее не была диагностирована ни у одного ребенка.

На момент проведения исследования у 14 детей был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (в состоянии эутиреоза), выявленный после дебюта сахарного диабета. Среди всех обследованных пациентов 3 имели бронхиальную астму медикаментозно компенсированную, 3 эпилепсию, 1 целиакию, 1 ювенильный ревматоидный артрит, 1 преждевременное половое развитие, впервые выявленное в дебюте СД. Избыток веса разной степени выраженности отмечался у 11 человек.

Отягощенную наследственность по сахарному диабету имели 33 пациента, 11 человек по аутоиммунным заболеваниям.

У большинства детей (62 человека) дебют сахарного диабета 1 типа был спровоцирован перенесенной ранее (за 1-2 месяца до развития гипергликемии) вирусной инфекции (ОРВИ, энтеро- и ротавирусной этиологии, ветряной оспы).

Все пациенты получали ежедневную инсулиновую терапию, - 52 традиционную базис-болюсную многократными инъекциями инсулина, 23 инсулиновую методом непрерывной помповой подкожной инфузии.

Критерии включения в основную группу:

1. Наличие у пациента ранее диагностированного сахарного диабета 1 типа (на инсулиновой терапии).
2. Возраст пациента от 3 до 17 лет включительно.
3. Согласие законных представителей ребенка и самого пациента в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.
4. Отсутствие ранее диагностированной диабетической нефропатии.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1 типа, компенсированный на диете;
2. Наличие сопутствующей патологии почек у пациента;
3. Получение глюкокортикоидной терапии ребенком по поводу сопутствующей патологии;
4. Отказ от участия в исследовании.

На первом этапе был проведен анализ медицинской документации (оценены антропометрические данные (рост, вес, ИМТ), наличие сопутствующей патологии и ее терапия, длительность заболевания, получаемая терапия сахарного диабета, наличие микрососудистых осложнений, отягощенность наследственности по эндокринной патологии, мочевыделительной системе, сосудистым заболеваниям).

В контрольную группу исследования было включено 35 детей без нарушений углеводного обмена тех же возрастных и половых параметров.

Таблица 10 – Общая характеристика пациентов контрольной группы, включенных в исследование

Параметр	Категория	Абсолютное количество	% соотношение
Пол	Мальчики	16	45,7

Продолжение таблицы 10

Параметр	Категория	Абсолютное количество	% соотношение
Пол	Девочки	19	54,3
Возраст	3-7 лет	2	5,7
	8-12 лет	15	42,9
	13-16 лет	10	28,6
	Старше 16 лет	8	22,9
Место проживания	Санкт-Петербург	13	37,1
	Ленинградская область	17	48,6
	Другие регионы	5	14,3

Критерии включения в контрольную группу:

5. Отсутствие у пациента нарушений углеводного обмена;
6. Возраст пациента от 3 до 17 лет включительно;
7. Отсутствие у пациента эндокринной или соматической патологии, способной повлиять на функцию почек;
8. Согласие законных представителей ребенка и самого пациента в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

5. Наличие нарушений углеводного обмена у пациента;
6. Наличие у пациента эндокринной или соматической патологии, способной повлиять на функцию почек;
7. Получение глюкокортикоидной терапии ребенком по поводу сопутствующей патологии;
8. Отказ от участия в исследовании.

В данной группе на первом этапе также был проведен анализ медицинской документации с оценкой антропометрических данных (рост, вес, ИМТ), наличия сопутствующей патологии и ее терапии, отягощенности

наследственности по эндокринной патологии, мочевыделительной системе, сосудистым заболеваниям.

На втором этапе всем детям, прошедшим по критериям включения, в лаборатории ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Минздрава России было проведено клинико-биохимическое и гормональное исследование крови и мочи: уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), холестерина, триглицеридов, электролитов, α 2-глобулина, ренина, альдостерона, АКТГ, микроальбуминурии, АСР, суточной протеинурии, СКФ, суточной экскреции электролитов; инструментальное исследование: ЭКГ, ультразвуковое исследование почек с проведением допплерографии. Забор крови проводился из локтевой вены в утренние часы натощак по стандартной методике в пробирки Vacutainer (Becton Dickinson, UK) и доставлялся в лабораторию в краткие сроки. Содержание гликированного гемоглобина, мочевины, креатинина, холестерина, электролитов крови, микроальбумина мочи и проба Реберга определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000, Abbott Laboratories. Определение α 2-глобулина проводилось системой капиллярного электрофореза MiniCap. Калий и натрий мочи исследованы ионоселективным анализатором электролитов EASYLYTE, суточная протеинурия – колориметрическим методом с пирогалловым красным на приборе Apel AP-101. Гормональное исследование (ренин, АКТГ, альдостерон) проводилось ручной методикой и иммуноферментным анализом на приборе Tecan Sunrise.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ Microsoft Office 2013, Statistica, Medcalc, StatTech v.1.2.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

В случае отсутствия нормального (параметрического) распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Также использовался анализ отношения шансов с описанием доверительного интервала.

Различия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p<0,05$).

Ниже приведен дизайн проведенного исследования.

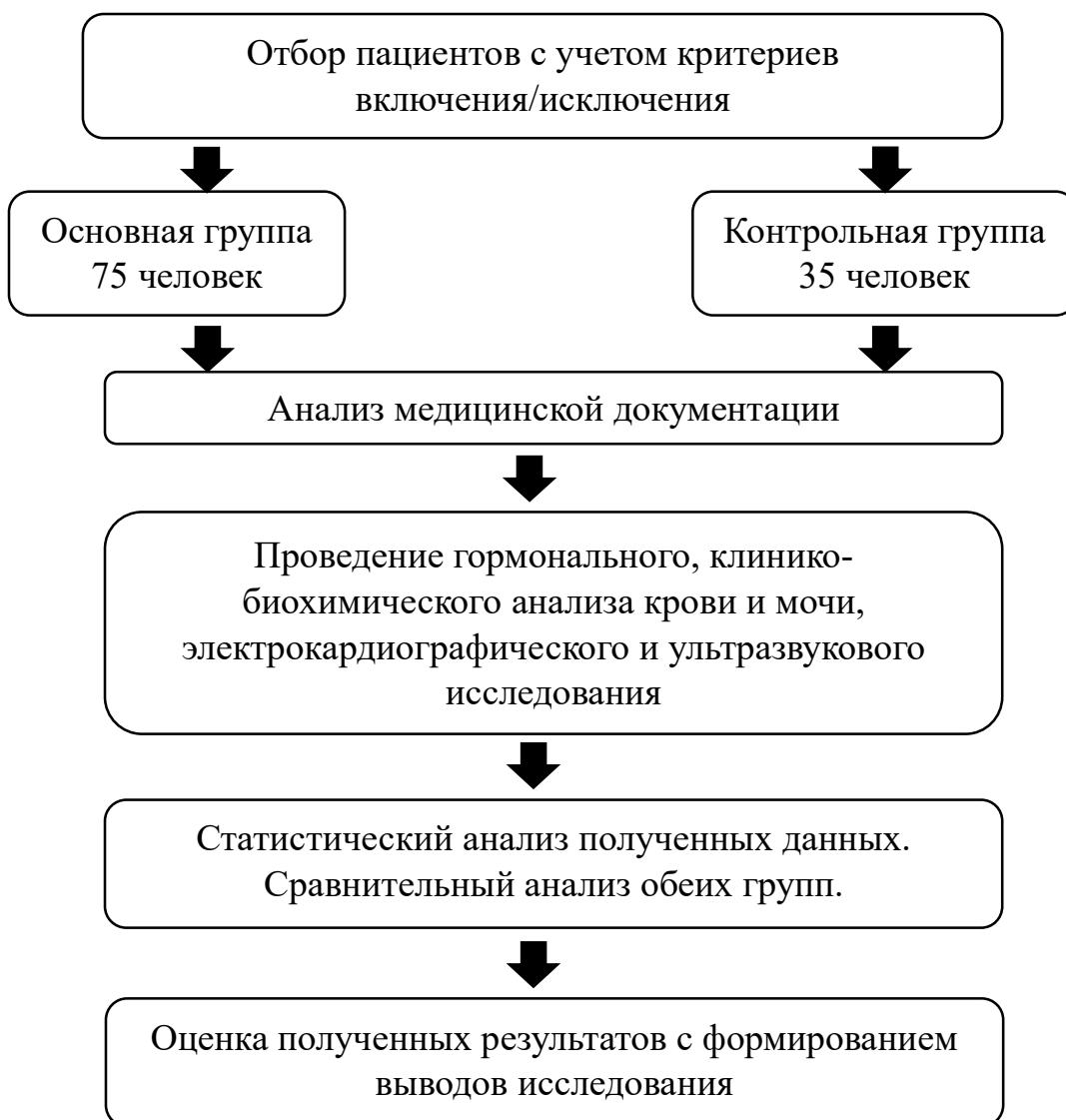


Рисунок 2 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Состояние РААС при СД-1 у детей и подростков

Зависимость компонентов РААС при СД-1 от длительности заболевания:

С целью уточнения зависимости компонентов РААС от длительности заболевания были проведены категориальный анализ с использованием хи-квадрата Пирсона и количественный анализ.

Таблица 11 – Категориальный анализ зависимости компонентов РААС от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
ренин	Норма ренина	9 (27,3)	14 (51,9)	7 (50,0)	0,093
	Повышенный ренин	23 (69,7)	12 (44,4)	5 (35,7)	
	Сниженный ренин	1 (3,0)	1 (3,7)	2 (14,3)	
альдостерон	Норма альдо-стерона	31 (93,9)	23 (82,1)	13 (92,9)	0,296
	Повышенный альдостерон	2 (6,1)	5 (17,9)	1 (7,1)	
АКТГ	Норма АКТГ	25 (80,6)	17 (65,4)	13 (92,9)	0,354
	Повышенный АКТГ	5 (16,1)	8 (30,8)	1 (7,1)	
	Сниженный АКТГ	1 (3,2)	1 (3,8)	0 (0,0)	

Данный анализ не показал зависимости ни по одному показателю от длительности заболевания (различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

Таблица 12 – Количественный анализ корреляционной связи компонентов РААС от длительности заболевания

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
длительность СД – ренин	-0,173	Нет связи	0,141
длительность СД – альдостерон	0,059	Нет связи	0,616
длительность СД – АКТГ	-0,017	Нет связи	0,888

Количественный анализ также не показал связи компонентов РААС от длительности заболевания.

Однако при оценке графиков процентных долей отмечено повышение уровня ренина в первые 5 лет заболевания с последующим снижением вплоть до гипоренинемии при длительности болезни свыше 10 лет (рисунок 3).

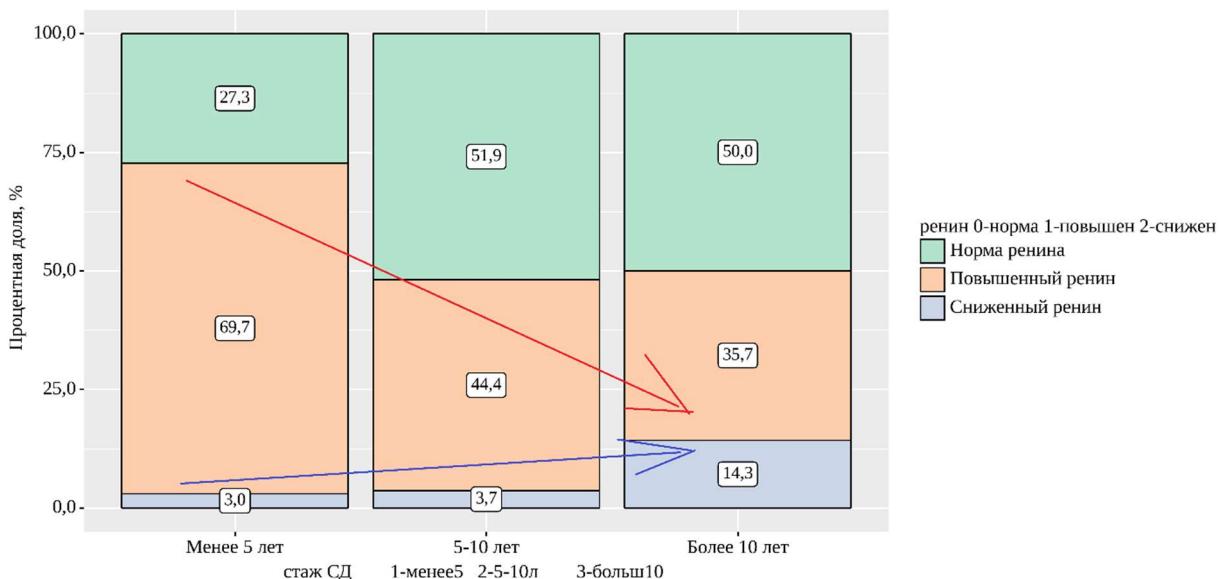


Рисунок 3 – График процентных долей зависимости активности ренина от длительности заболевания

Данные изменения были связаны с ранней активацией РААС (в первые 5 лет заболевания) в ответ на гипергликемию. В дальнейшем при прогрессировании заболевания и повреждении нефронов происходит активация «местных» компонентов РААС (внутрипочечных), что приводит к феномену, описанному как «гипоренинемический гипоальдостеронизм».

Наблюдаемая зависимость показателя "ренин" от показателя "длительность СД" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ренин}} = -2,475 \times X_{\text{длительность СД}} + 93,455$$

Отмечено повышение уровня альдостерона в период 5-10 лет заболевания с последующей нормализацией показателей после 10 лет заболевания (рисунок 4).

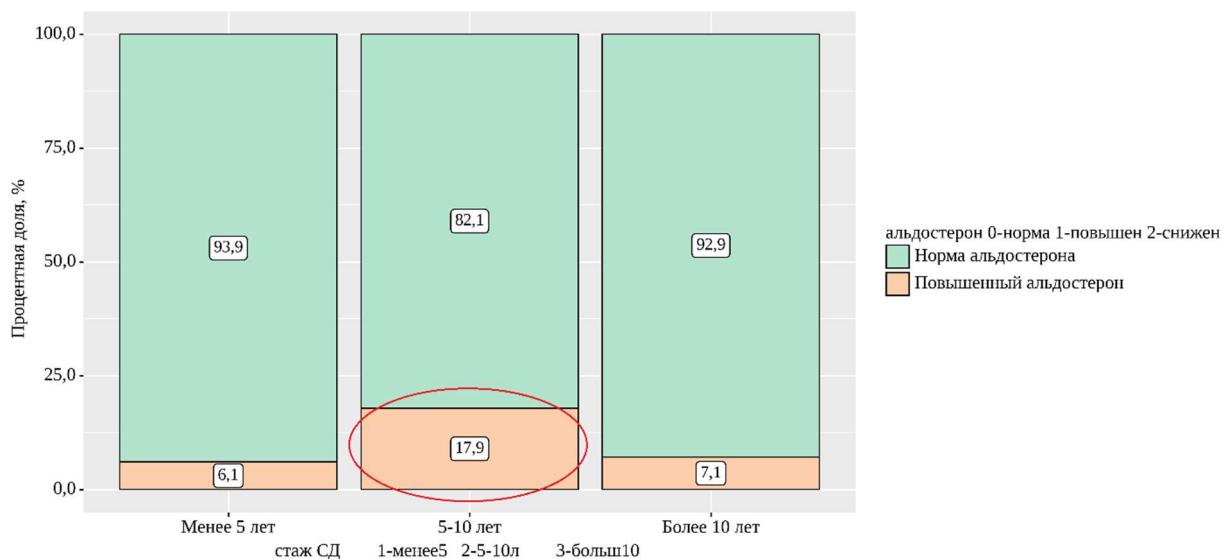


Рисунок 4 – График процентных долей зависимости альдостерона от длительности заболевания

Выявлено повышение показателя АКТГ в период 5-10 лет заболевания с последующей нормализацией показателей после 10 лет заболевания (рисунок 5).

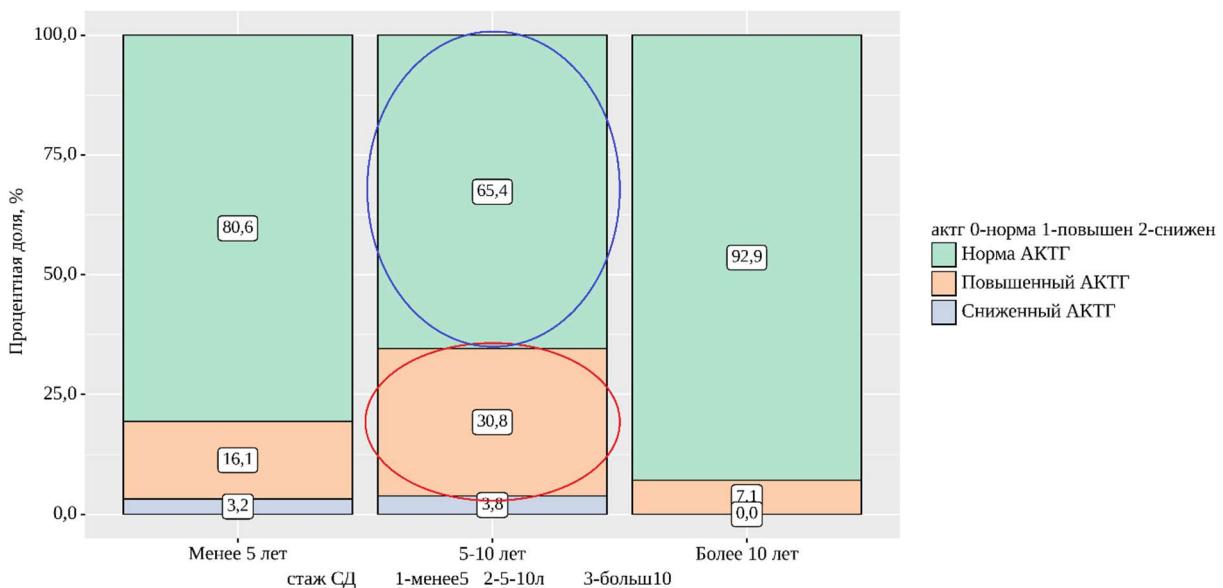


Рисунок 5 – График процентных долей зависимости показателя АКТГ от длительности заболевания

Данные графики также характеризует первичную активацию системной РААС с последующим ее угнетением за счет активации местных внутрипочечных механизмов.

Зависимость компонентов РААС от степени компенсации заболевания:

Для определения зависимости компонентов РААС от степени компенсации СД был проведен категориальный анализ с использованием хи-квадрата Пирсона (таблица 13) и количественный анализ (таблица 14).

Таблица 13 – Категориальный анализ зависимости компонентов РААС от степени компенсации СД

Показатель	Категории	HbA1c			p
		Компенсир СД	Субкомпенсир СД	Некомпенсир СД	
Ренин	Норма ренина	9 (37,5)	9 (39,1)	12 (44,4)	0,916
	Повышенный ренин	14 (58,3)	12 (52,2)	14 (51,9)	
	Сниженный ренин	1 (4,2)	2 (8,7)	1 (3,7)	
Альдостерон	Норма альдо-стерона	22 (91,7)	21 (91,3)	24 (85,7)	0,735
	Повышенный альдостерон	2 (8,3)	2 (8,7)	4 (14,3)	

Продолжение таблицы 13

Показатель	Категории	HbA1c			p
		Компенсир СД	Субкомпенсир СД	Некомпенсир СД	
АКТГ	Норма АКТГ	20 (83,3)	16 (72,7)	19 (76,0)	0,672
	Повышенный АКТГ	3 (12,5)	6 (27,3)	5 (20,0)	
	Сниженный АКТГ	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (4,0)	

Данный анализ не показал зависимости ни по одному показателю от степени компенсации заболевания (различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

Таблица 14 - Качественный анализ зависимости компонентов РААС от степени компенсации СД

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
HbA1c – ренин	-0,079	Нет связи	0,506
HbA1c – альдостерон	-0,043	Нет связи	0,711
HbA1c – АКТГ	-0,034	Нет связи	0,777

При оценке графиков процентных долей отмечается повышенный уровень альдостерона при некомпенсированном СД (рисунок 6).

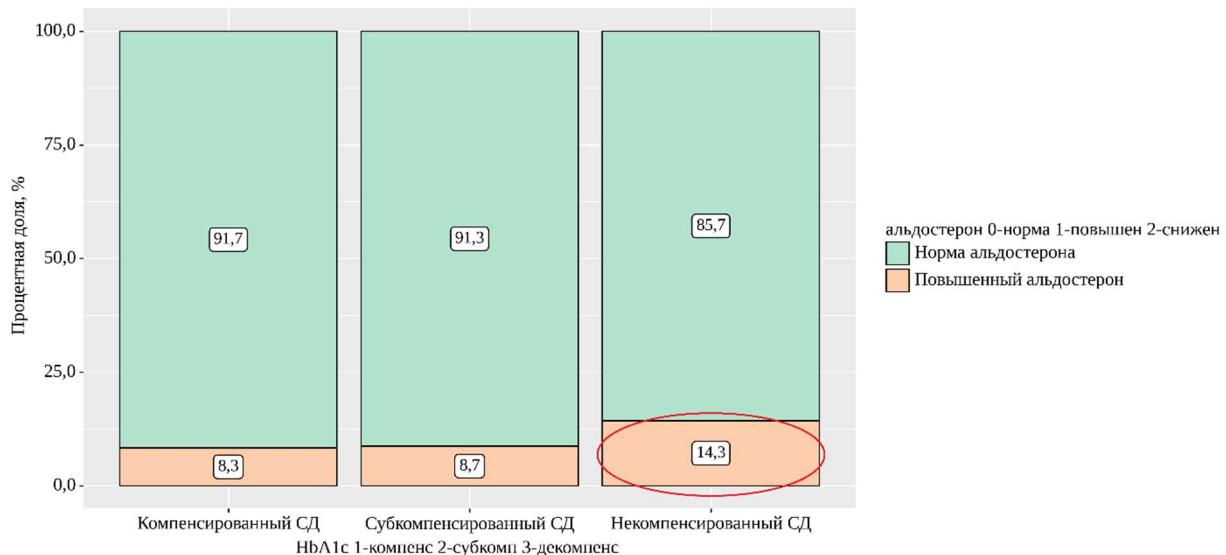


Рисунок 6 – График процентных долей зависимости альдостерона от степени компенсации СД

Наблюдаемая зависимость показателя "альдостерон" от показателя "HbA1c" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{альдостерон}} = 4,583 \times X_{\text{HbA1c}} + 120,947$$

При хорошей компенсации СД повышенный уровень АКТГ встречается реже, наблюдается больший процент показателя в пределах референсных значений (рисунок 7).

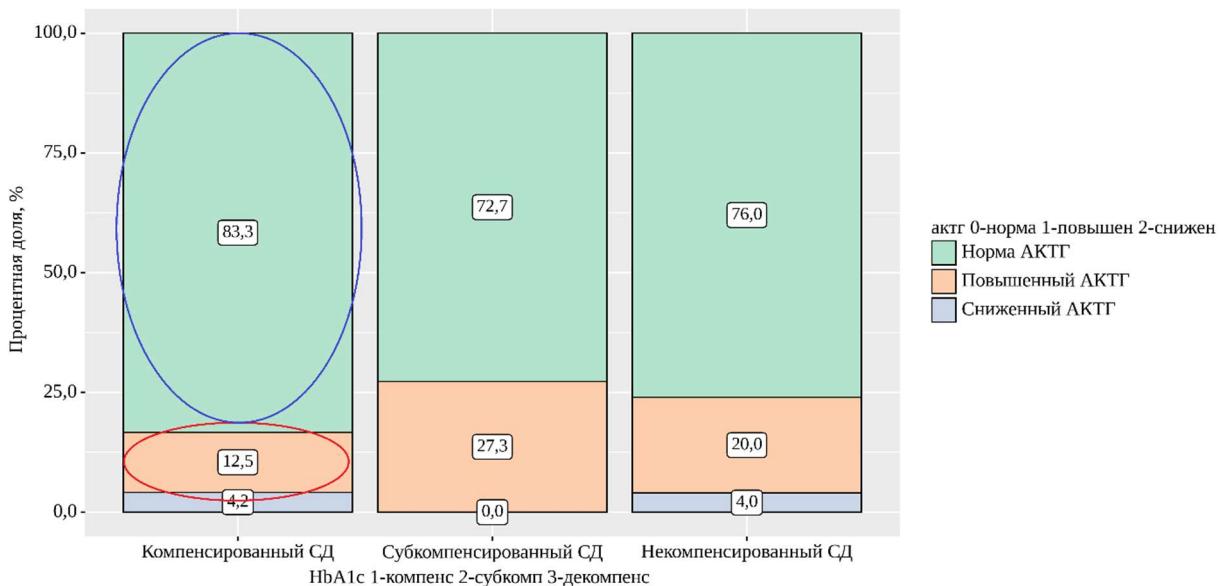


Рисунок 7 – График процентных долей зависимости АКТГ от степени компенсации СД

Наблюдаемая зависимость показателя "АКТГ" от показателя "HbA1c" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{актг}} = -1,389 \times X_{\text{HbA1c}} + 51,053$$

На фоне неудовлетворительной компенсации заболевания и частой длительной гипергликемии происходит запуск механизмов оксидативного стресса с повреждением эндотелия сосудов и почечным повреждением, что является тригером активации РААС.

Состояние РААС в зависимости от наследственности:

При анализе зависимости компонентов РААС от наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям зависимости не выявлено ни по одному компоненту (таблица 15, 16).

Таблица 15 – Зависимость компонентов РААС от наследственной предрасположенности к СД

Показатель	Категории	Наследственность		p
		По СД не отягощена кол-во (%)	По СД отягощена кол-во (%)	
Ренин	Норма ренина	19 (45,2)	11 (34,4)	0,638
	Повышенный ренин	21 (50,0)	19 (59,4)	
	Сниженный ренин	2 (4,8)	2 (6,2)	
Альдостерон	Норма альдостерона	36 (85,7)	31 (93,9)	0,453
	Повышенный альдостерон	6 (14,3)	2 (6,1)	
АКТГ	Норма АКТГ	31 (79,5)	24 (75,0)	0,285
	Повышенный АКТГ	8 (20,5)	6 (18,8)	
	Сниженный АКТГ	0 (0,0)	2 (6,2)	

Таблица 16 – Зависимость компонентов РААС от наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы

Показатель	Категории	Наследственность		p
		по ЩЖ не отягощена	по ЩЖ отягощена	
ренин	Норма ренина	25 (39,7)	5 (45,5)	0,749
	Повышенный ренин	35 (55,6)	5 (45,5)	
	Сниженный ренин	3 (4,8)	1 (9,1)	
альдостерон	Норма альдостерона	57 (89,1)	10 (90,9)	1,000
	Повышенный альдостерон	7 (10,9)	1 (9,1)	
АКТГ	Норма АКТГ	47 (78,3)	8 (72,7)	0,677
	Повышенный АКТГ	11 (18,3)	3 (27,3)	
	Сниженный АКТГ	2 (3,3)	0 (0,0)	

Состояние РААС в зависимости от имеющихся микрососудистых осложнений:

При анализе компонентов РААС в зависимости от количества выявленных микрососудистых осложнений с использованием категориального анализа (хи-квадрат Пирсона) выявлена зависимость уровня активности ренина от количества микрососудистых осложнений ($p = 0,004$), что характеризует снижение показателя вплоть до гипоренинемии с прогрессированием сосудистого повреждения (таблица 17, рисунок 8).

Таблица 17- Зависимость компонентов РААС от количества имеющихся микрососудистых осложнений

Показатель	Категории	Осложнения			p
		Нет	Одно	Более одного	
Ренин	Норма ренина	12 (32,4)	14 (53,8)	4 (36,4)	0,004*
	Повышенный ренин	24 (64,9)	12 (46,2)	4 (36,4)	
	Сниженный ренин	1 (2,7)	0 (0,0)	3 (27,3)	
альдостерон	Норма альдостерона	34 (91,9)	22 (84,6)	11 (91,7)	0,628
	Повышенный альдостерон	3 (8,1)	4 (15,4)	1 (8,3)	
АКТГ	Норма АКТГ	29 (78,4)	17 (73,9)	9 (81,8)	0,958
	Повышенный АКТГ	7 (18,9)	5 (21,7)	2 (18,2)	
	Сниженный АКТГ	1 (2,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

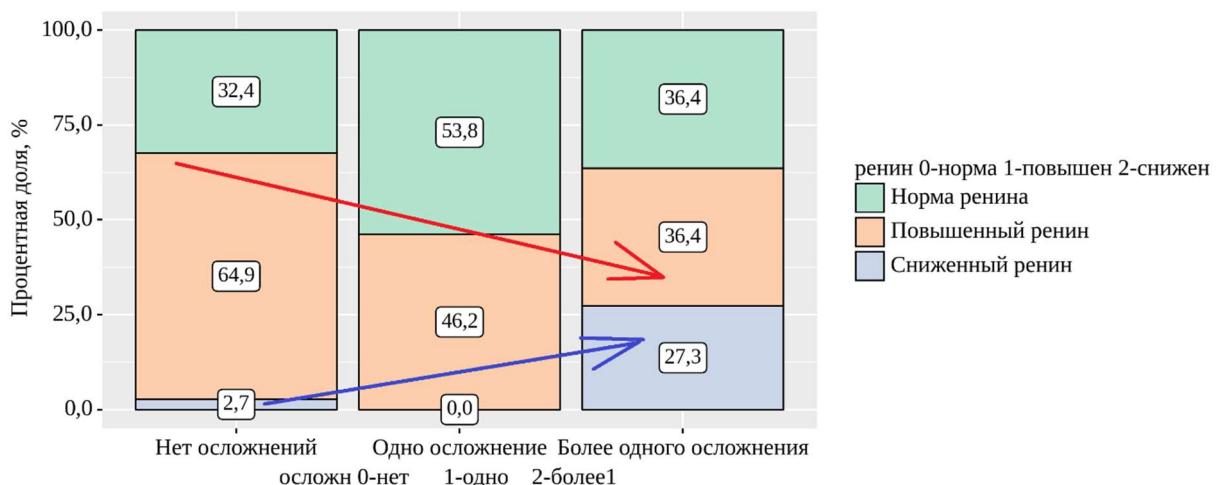


Рисунок 8 – Зависимость активности ренина от количества имеющихся микрососудистых осложнений

При оценке графиков процентных долей отмечается умеренное повышение % гиперальдостеронемии при наличии одного осложнения (рисунок 9).

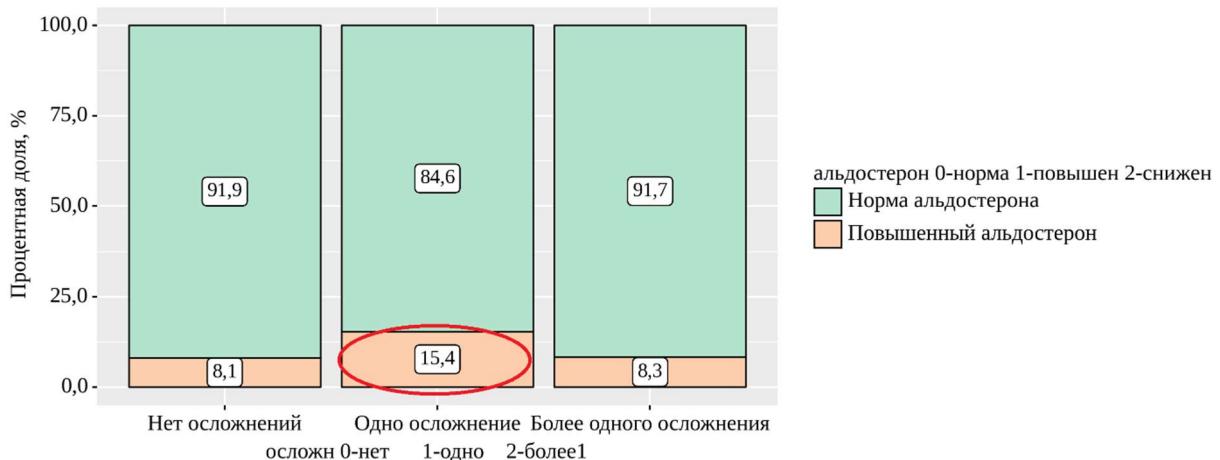


Рисунок 9 – Зависимость альдостерона от количества имеющихся микрососудистых осложнений

Данные изменения также соответствуют суждению о постепенной активации «местных» внутрипочечных механизмов РААС с угнетением центральной регуляции при прогрессировании микрососудистых осложнений и усилении эндотелиального повреждения.

При оценке показателя «ренин» в зависимости от показателя "полинейропатия нижних конечностей" были установлены существенные

различия ($p = 0,018$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) – категориальный анализ (таблица 18).

Таблица 18 – Зависимость активности ренина от имеющейся полинейропатии нижних конечностей и ретинопатии

Показатели	Категории	Ренин			p
		Норма ренина	Повышенный ренин	Сниженный ренин	
полинейропатия	Отсутствие полинейропатии	14 (31,1)	30 (66,7)	1 (2,2)	повышен 0,015*
	Наличие полинейропатии	16 (55,2)	10 (34,5)	3 (10,3)	
ретинопатия	Отсутствие ретинопатии	25 (37,3)	39 (58,2)	3 (4,5)	Повышен 0,077* Снижен 0,559
	Наличие ретинопатии	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке графиков процентных долей при развитии полинейропатии нижних конечностей и ретинопатии снижается % гиперренинемии, но увеличивается % гипоренинемии (рисунок 10).

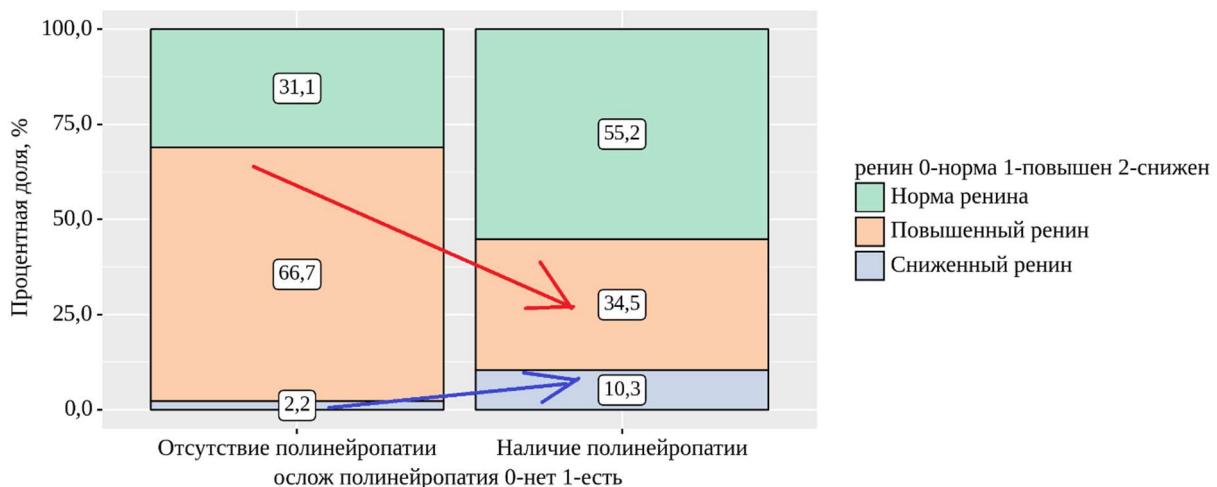


Рисунок 10 – Зависимость активности ренина от наличия полинейропатии нижних конечностей

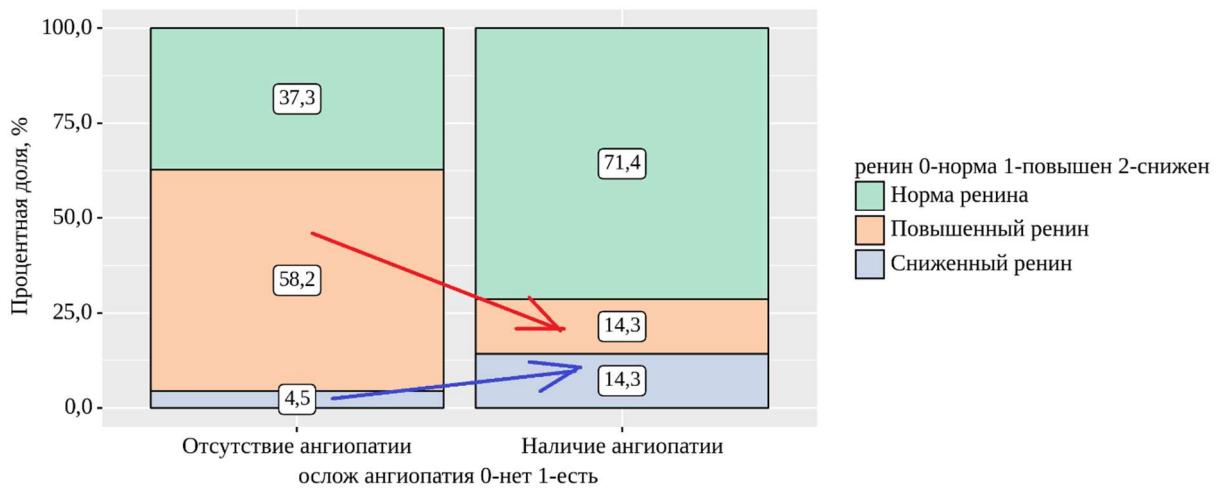


Рисунок 11 – Зависимость активности ренина от наличия ангиопатии сетчатки

Зависимости по показателю «альдостерон» получено не было.

Таблица 19 - Зависимость альдостерона от имеющейся полинейропатии нижних конечностей и ретинопатии

Показатели	Категории	Альдостерон		p
		Норма альдо-стерона	Повышенный альдостерон	
полинейропатия	Отсутствие по-линейропатии	42 (91,3)	4 (8,7)	0,703
	Наличие полинейропатии	25 (86,2)	4 (13,8)	
ретинопатия	Отсутствие ангиопатии	61 (89,7)	7 (10,3)	0,562
	Наличие ангиопатии	6 (85,7)	1 (14,3)	

Категориальный анализ показателя «АКТГ» в зависимости от наличия полинейропатии нижних конечностей и ретинопатии показал присутствие слабой связи по показателю «ретинопатия» (таблица 20).

Таблица 20 - Зависимость показателя АКТГ от имеющейся полинейропатии нижних конечностей и ретинопатии

Показатели	Категории	АКТГ			p
		Норма АКТГ	Повышенный АКТГ	Сниженный АКТГ	
полинейропатия	Отсутствие полинейропатии	33 (76,7)	8 (18,6)	2 (4,7)	0,502
	Наличие полинейропатии	22 (78,6)	6 (21,4)	0 (0,0)	
ретинопатия	Отсутствие ангиопатии	50 (76,9)	14 (21,5)	1 (1,5)	0,055
	Наличие ангиопатии	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	

При оценке графиков процентных долей в отсутствии ретинопатии встречается повышенный уровень АКТГ; напротив, при развитии ретинопатии уровень АКТГ снижается до низких цифр (рисунок 12).

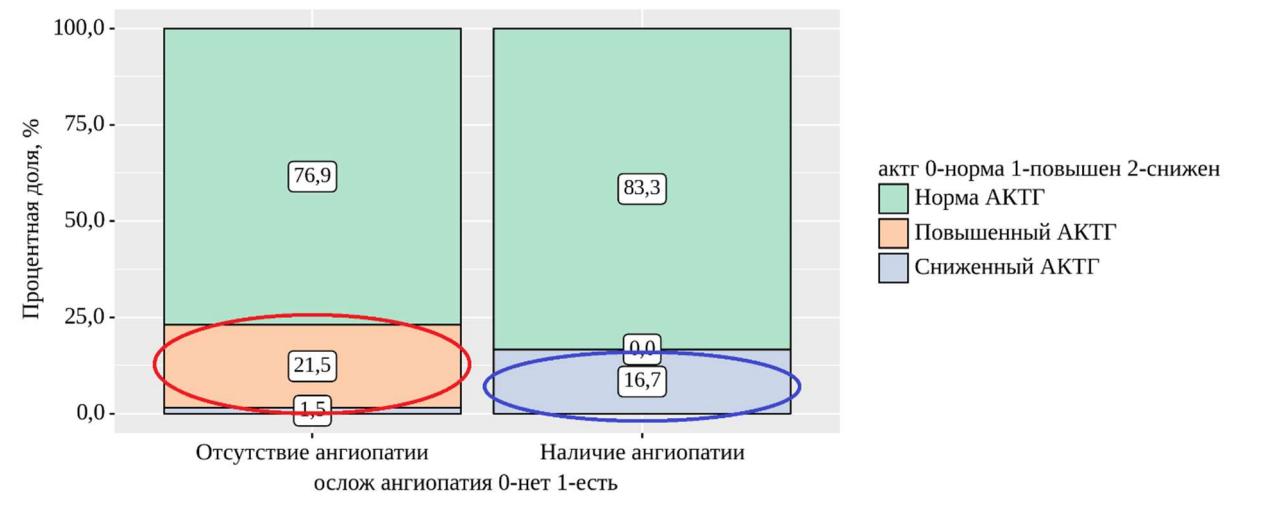


Рисунок 12 – Зависимость показателя АКТГ от наличия ангиопатии сетчатки

Влияние суточной дозы инсулина на показатели компонентов РААС:

При анализе показателей компонентов РААС значимых зависимостей от суточной дозы инсулина не выявлено (определен с использованием хи-квадрат Пирсона) – категориальный анализ (таблица 21).

Таблица 21 – Зависимость компонентов РААС от суточной дозы инсулина

Показатель	Категории	Инсулин на кг веса пациента		p
		Менее 1 ед на кг	Более 1 ед на кг	
Ренин	Норма ренина	25 (43,9)	5 (29,4)	0,298
	Повышенный ренин	30 (52,6)	10 (58,8)	
	Сниженный ренин	2 (3,5)	2 (11,8)	
Альдостерон	Норма альдостерона	52 (89,7)	15 (88,2)	1,000
	Повышенный альдостерон	6 (10,3)	2 (11,8)	
АКТГ	Норма АКТГ	43 (79,6)	12 (70,6)	0,400
	Повышенный АКТГ	9 (16,7)	5 (29,4)	
	Сниженный АКТГ	2 (3,7)	0 (0,0)	

Таблица 22 – Количественный анализ тесноты связи компонентов РААС от дозировки инсулина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
инс на кг – ренин	-0,051	Нет связи	0,663
инс на кг – альдостерон	0,055	Нет связи	0,642
инс на кг – АКТГ	0,065	Нет связи	0,593

При оценке графиков процентных долей отмечено снижение уровня активности ренина при дозе инсулина более 1 единицы на кг веса пациента (рисунок 13).

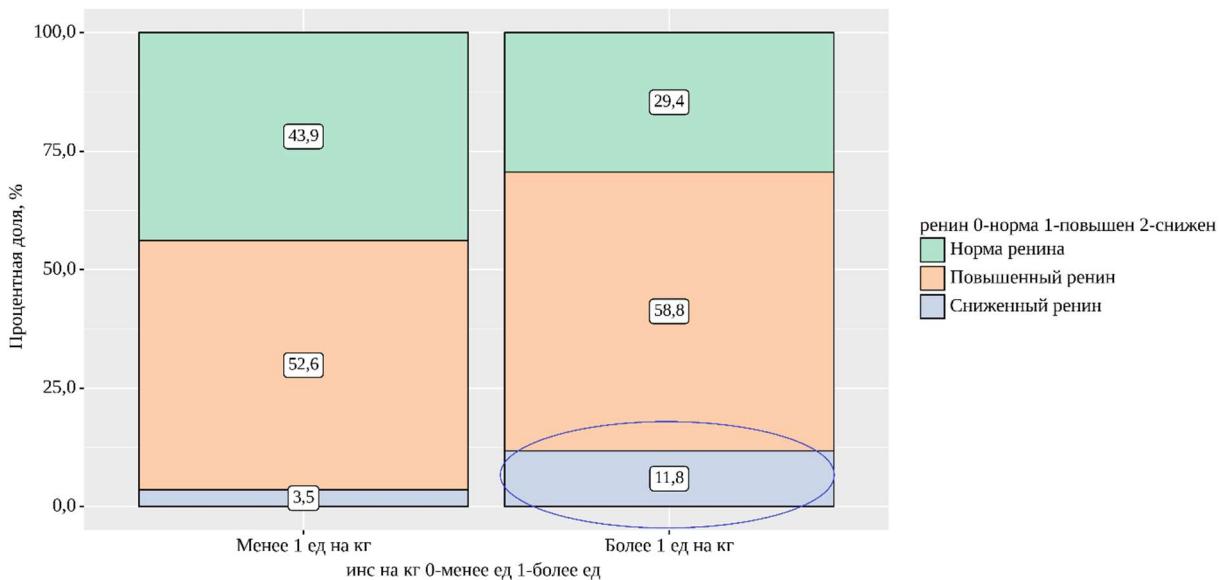


Рисунок 13 – Зависимость активности ренина от дозы инсулина

Превышение суточной дозы инсулина более физиологически требуемой ($>1,0$ Ед/кг) у детей и подростков с СД обусловлено инсулинерезистентностью, возникающей на фоне недостаточности компенсации диабета и усиливающейся с увеличением длительности заболевания, что в дальнейшем приводит к усилению оксидативного стресса, гломерулярной гипертензии, отслойки подоцитов и активации внутрипочечной РААС.

При оценке графиков процентных долей отмечено повышение уровня АКТГ при дозе инсулина более 1 единицы на кг веса пациента (рисунок 14).

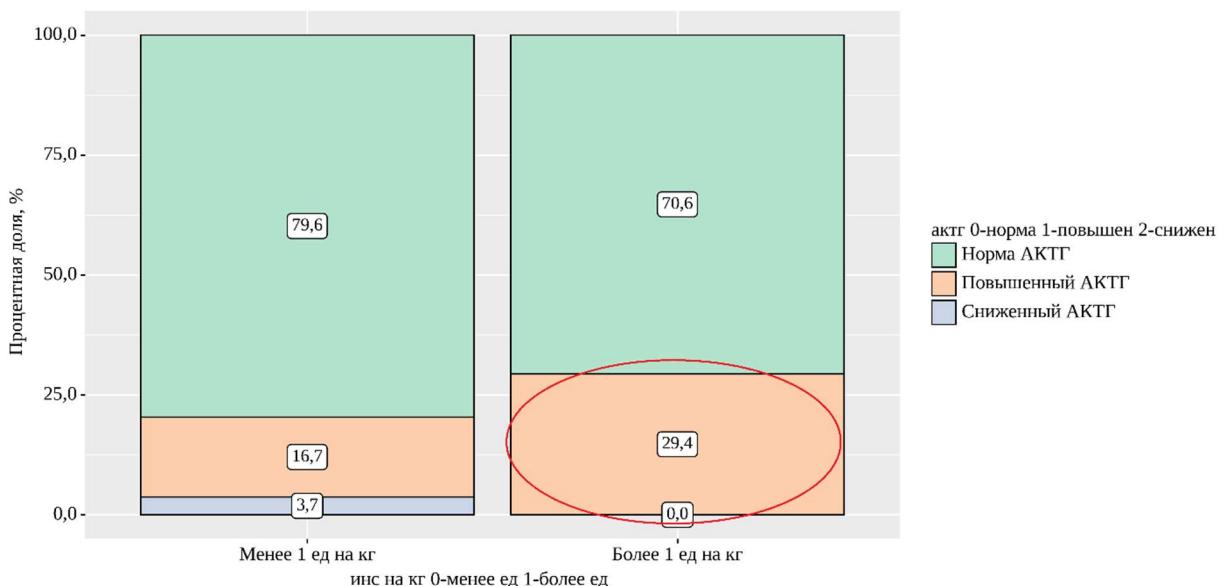


Рисунок 14 - Зависимость показателя АКТГ от дозы инсулина

Наблюдаемая зависимость показателя "АКТГ" от показателя "инсулин на кг" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{актг}} = 27,721 \times X_{\text{инс на кг}} + 15,252$$

Зависимость компонентов РААС при СД-1 от изменения биохимических показателей крови:

Таблица 23 – Зависимость компонентов РААС от уровня холестерина крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
холестерин – ренин	0,026	Нет связи	0,825
холестерин – альдостерон	0,033	Нет связи	0,778
холестерин – АКТГ	-0,129	Нет связи	0,286

Таблица 24 – Зависимость компонентов РААС от уровня триглицеридов крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
триглицериды – ренин	-0,113	Нет связи	0,347
триглицериды – альдостерон	0,033	Нет связи	0,786
триглицериды – АКТГ	0,218	Слабая	0,077

Наблюдаемая зависимость показателя "АКТГ" от показателя "триглицериды" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{актг} = 2,852 \times X_{триглицериды} + 35,865$$

Данная корреляция связана с признанным участием гипертриглицеридемии в формировании гломерулосклероза при СД.

Таблица 25 – Зависимость компонентов РААС от уровня альфа-2-глобулина (%) крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
альфа-2-глобулин (%) – ренин	0,120	Слабая	0,328
альфа-2-глобулин (%) – альдостерон	0,294	Слабая	0,014*
альфа-2-глобулин (%) – АКТГ	0,071	Нет связи	0,572

Наблюдаемая зависимость показателя "активность ренина" от показателя "альфа-2-глобулин (%)" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{ренин} = 0,076 \times X_{альфа-2 \%} + 79,272$$

Наблюдаемая зависимость показателя "альдостерон" от показателя "альфа-2-глобулин (%)" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{альдостерон}} = 18,016 \times X_{\text{альфа-2 \%}} - 45,89$$

Таблица 26 – Зависимость компонентов РААС от уровня альфа-2-глобулина (г/л) крови

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
альфа-2-глобулин (г/л) – ренин	0,181	Слабая	0,136
альфа-2-глобулин (г/л) – альдостерон	0,353	Умеренная	0,003*
альфа-2-глобулин (г/л) – АКТГ	0,003	Нет связи	0,978

Наблюдаемая зависимость показателя "альдостерон" от показателя "альфа-2-глобулин (г/л)" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{альдостерон}} = 41,985 \times X_{\text{альфа-2 г/л}} - 175,483$$

Повышенный уровень альфа-2-глобулина при СД связан с течением хронического воспалительного процесса, обусловленного гипергликемией, оксидативным стрессом, гипергликемией и прочими составляющими (см. выше литобзор). Таким образом, чем выраженнее хроническая воспалительная реакция и степень повреждения эндотелия, тем выше уровень альфа-2-глобулина и ренина/альдостерона.

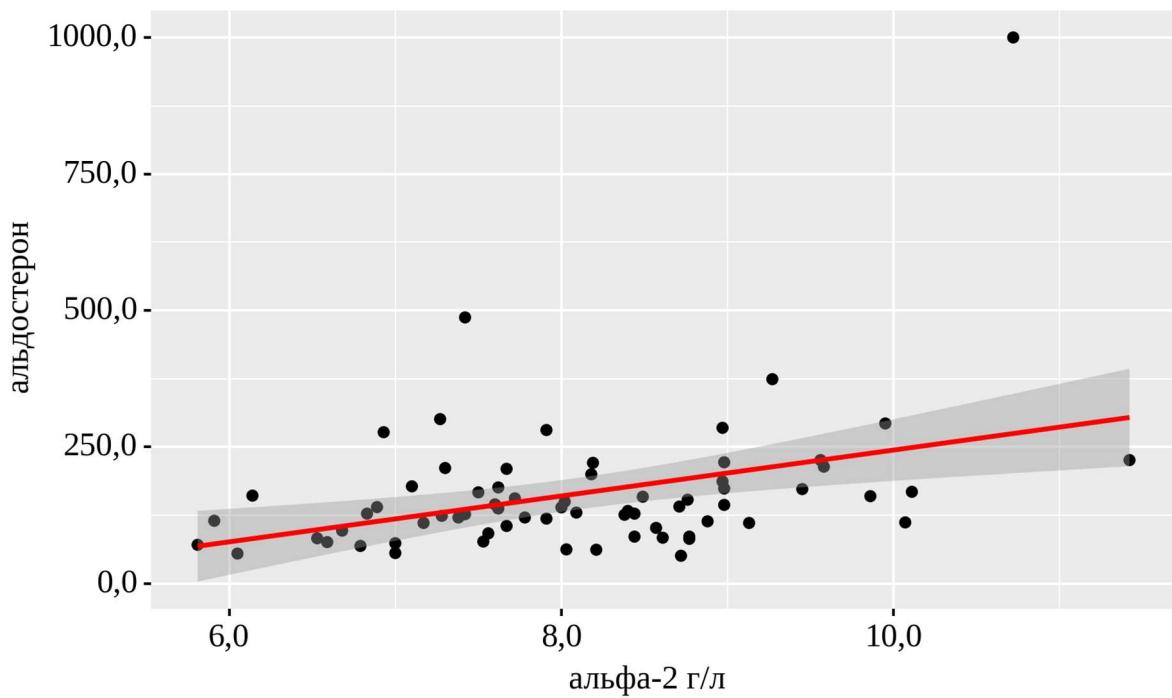


Рисунок 15 – График регрессионной функции

Зависимость компонентов РААС при СД-1 от изменения биохимических показателей мочи:

Микроальбуминурия:

При анализе показателей РААС от МАУ значимых зависимостей не выявлено.

Таблица 27 – Категориальный анализ зависимости компонентов РААС от выраженности микроальбуминурии

Показатель	Категории	Микроальбуминурия				p
		Менее 5	5-10	10-30	Более 30	
Ренин	Норма ренина	15 (42,9)	7 (38,9)	5 (41,7)	3 (33,3)	0,967
	Повышенный ренин	19 (54,3)	10 (55,6)	6 (50,0)	5 (55,6)	
	Сниженный ренин	1 (2,9)	1 (5,6)	1 (8,3)	1 (11,1)	

При оценке графиков процентных долей отмечено увеличение процента гипоренинемий при повышении микроальбуминурии (рисунок 16).

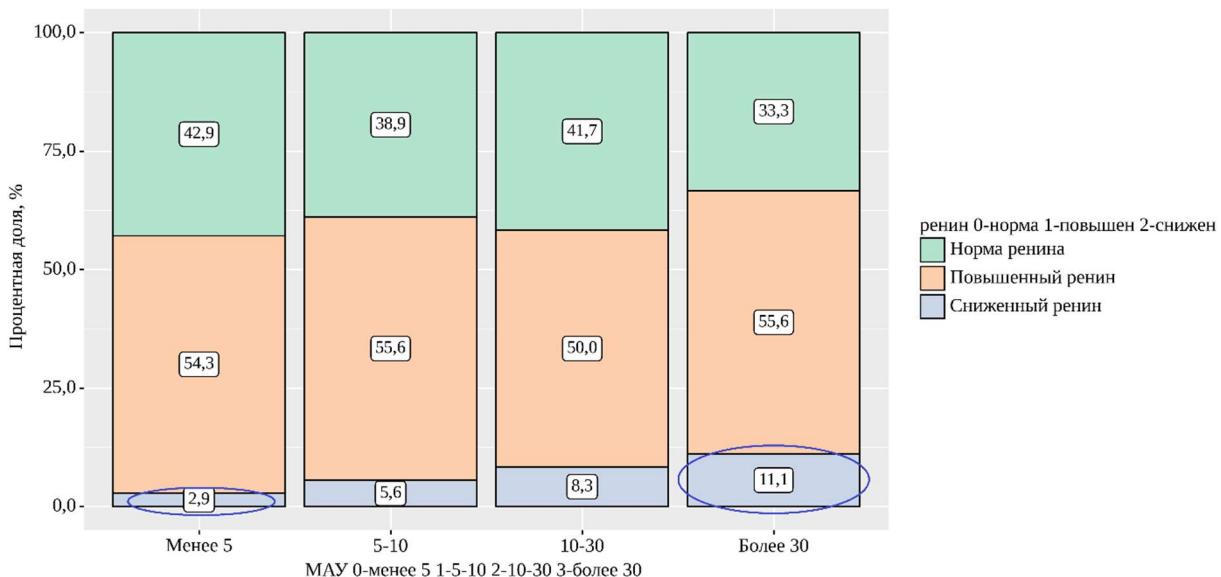


Рисунок 16 – Зависимость уровня активности ренина от выраженности микроальбуминурии

Подобных тенденций по показателям «альдостерон» и «АКТГ» не получено (таблица 28).

Таблица 28 – Зависимость уровня альдостерона и показателя АКТГ от выраженности микроальбуминурии

Показатель	Категории	Микроальбуминурия				p
		Менее 5	5-10	10-30	Более 30	
Альдостерон	Норма альдостерона	35 (97,2)	14 (77,8)	11 (91,7)	7 (77,8)	0,102
	Повышенный альдостерон	1 (2,8)	4 (22,2)	1 (8,3)	2 (22,2)	
АКТГ	Норма АКТГ	22 (66,7)	16 (88,9)	9 (81,8)	8 (88,9)	0,414
	Повышенный АКТГ	10 (30,3)	1 (5,6)	2 (18,2)	1 (11,1)	
	Сниженный АКТГ	1 (3,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Таблица 29 – Количественный анализ зависимости компонентов РААС от уровня микроальбуминурии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
МАУ – ренин	0,050	Нет связи	0,673
МАУ – альдостерон	0,092	Нет связи	0,432
МАУ – АКТГ	-0,149	Нет связи	0,217

Таблица 30 – Количественный анализ зависимости компонентов РААС от альбумин-креатининового соотношения (ACR)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ACR – ренин	-0,002	Нет связи	0,985
ACR – альдостерон	-0,074	Нет связи	0,527
ACR – АКТГ	-0,070	Нет связи	0,565

Таблица 31 - Категориальный анализ зависимости активности ренина от суточной протеинурии

Показатель	Категории	Суточная протеинурия		p
		Норма	Больше 0,15 г/л	
Ренин	Норма ренина	25 (43,9)	5 (31,2)	0,308
	Повышенный ренин	30 (52,6)	9 (56,2)	
	Сниженный ренин	2 (3,5)	2 (12,5)	

При оценке графиков процентных долей отмечается увеличение % гипоренинемии при формировании протеинурии (рисунок 17).

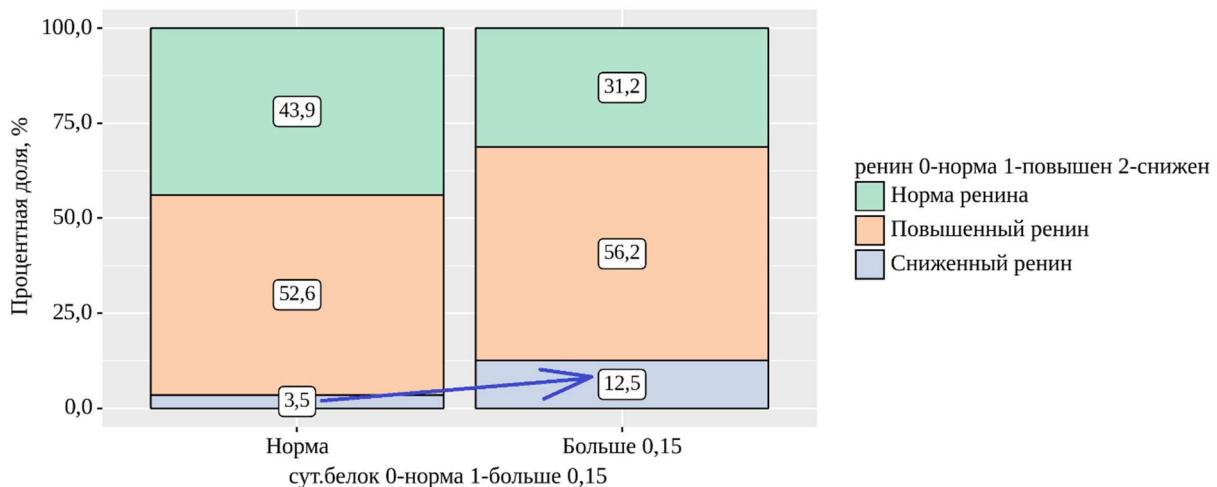


Рисунок 17 – Зависимость уровня активности ренина от суточной протеинурии

Таблица 32 – Зависимость уровня альдостерона и показателя АКТГ от суточной протеинурии

Показатель	Категории	Суточная протеинурия		p
		Норма	Больше 0,15 г/л	
Альдостерон	Норма альдо-стерона	52 (89,7)	14 (87,5)	1,000
	Повышенный альдостерон	6 (10,3)	2 (12,5)	
АКТГ	Норма АКТГ	47 (85,5)	8 (53,3)	повышен 0,013* снижен 0,298
	Повышенный АКТГ	7 (12,7)	6 (40,0)	
	Сниженный АКТГ	1 (1,8)	1 (6,7)	

При оценке графиков процентных долей при формировании протеинурии отмечается нарастание уровня АКТГ (рисунок 18).

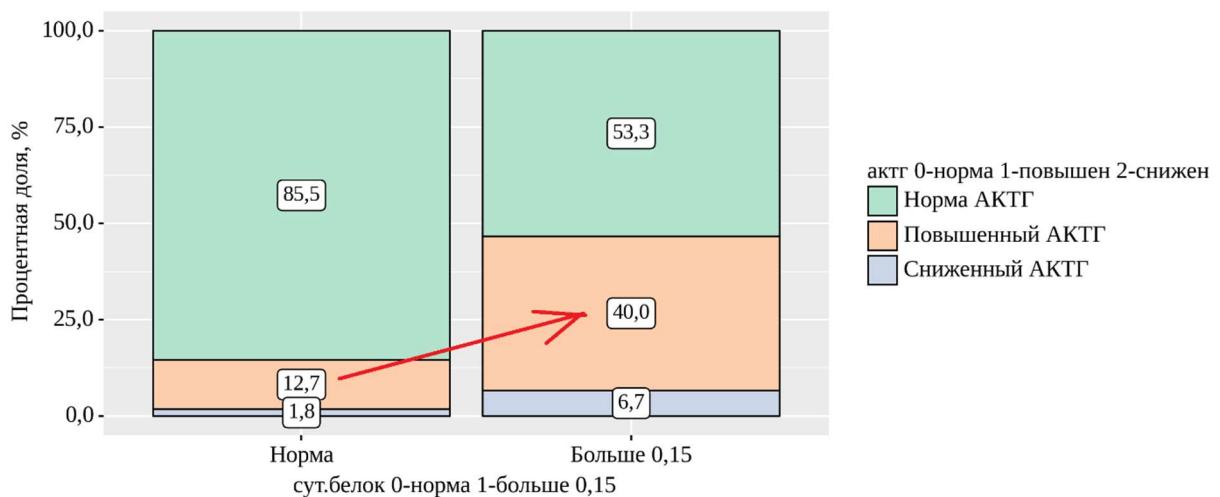


Рисунок 18 – Зависимость показателя АКТГ от суточной протеинурии

На фоне формирования гипоренинемии отмечается повышение стимуляции классической оси АКТГ.

Таблица 33 – Количественный анализ зависимости компонентов РААС от суточной протеинурии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
сут.протеинурия – ренин	0,092	Нет связи	0,439
сут.белок – альдостерон	-0,170	Нет связи	0,148
сут.белок – АКТГ	-0,008	Нет связи	0,951

Таблица 34 – Категориальный анализ зависимости компонентов РААС от скорости клубочковой фильтрации

Показатель	Категории	СКФ		p
		Норма	Более 140	
Ренин	Норма ренина	20 (40,8)	10 (41,7)	0,942
	Повышенный ренин	26 (53,1)	13 (54,2)	
	Сниженный ренин	3 (6,1)	1 (4,2)	
Альдостерон	Норма альдостерона	43 (87,8)	23 (92,0)	0,709
	Повышенный альдостерон	6 (12,2)	2 (8,0)	

Продолжение таблицы 34

Показатель	Категории	СКФ		p
		Норма	Более 140	
АКТГ	Норма АКТГ	40 (85,1)	15 (65,2)	повышен 0,047* снижен 1,000
	Повышенный АКТГ	5 (10,6)	8 (34,8)	
	Сниженный АКТГ	2 (4,3)	0 (0,0)	

При оценке графиков процентных долей при формировании гиперфильтрации отмечается нарастание уровня АКТГ, что подтверждается категориальным анализом (рисунок 19).

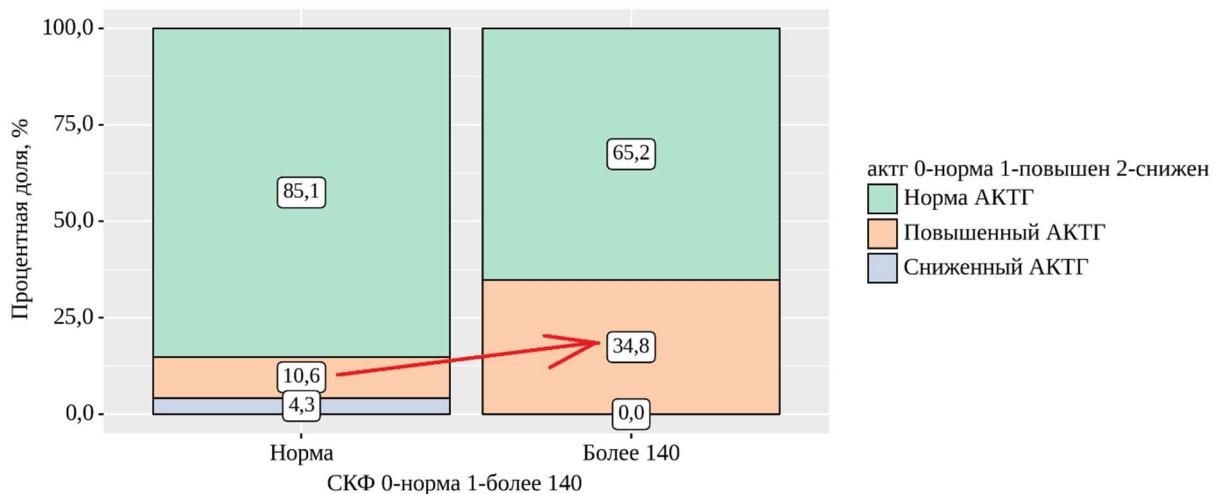


Рисунок 19 – Зависимость уровня АКТГ от СКФ

Данные изменения объясняются тем, что гиперфильтрация почек наблюдается при первичном почечном поражении, на данном этапе происходит активация центральной регуляции и РААС системы.

Таблица 35 - Количественный анализ зависимости компонентов РААС от СКФ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
СКФ – ренин	0,004	Нет связи	0,973

Продолжение таблицы 35

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
СКФ – альдостерон	-0,041	Нет связи	0,730
СКФ – АКТГ	0,131	Слабая	0,285

Наблюдаемая зависимость показателя "АКТГ" от показателя "СКФ" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{АКТГ}} = 0,303 \times X_{\text{СКФ}} - 2,253$$

Таблица 36 - Категориальный анализ зависимости активности ренина от суточной экскреции калия

Показатель	Категории	Экскреция калия		p
		Норма экскреции калия	Повышение экскреции калия	
Ренин	Норма ренина	23 (41,1)	3 (33,3)	0,315
	Повышенный ренин	32 (57,1)	5 (55,6)	
	Сниженный ренин	1 (1,8)	1 (11,1)	

При анализе показателей РААС от суточной экскреции калия значимых зависимостей не выявлено (таблица 37).

Таблица 37 – Категориальный анализ зависимости показателя АКТГ и альдостерона от суточной экскреции калия

Показатель	Категории	Экскреция калия			p
		Норма экскреции калия	Повышение экскреции калия	Снижение экскреции калия	
Альдостерон	Норма альдостерона	49 (87,5)	9 (100,0)	1 (100,0)	0,497
	Повышенный альдостерон	7 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Продолжение таблицы 37

Показатель	Категории	Экскреция калия			p
		Норма экс- креции ка- лия	Повышение экскреции калия	Снижение экскреции калия	
АКТГ	Норма АКТГ	40 (76,9)	8 (88,9)	1 (100,0)	0,361
	Повышенный АКТГ	11 (21,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Сниженный АКТГ	1 (1,9)	1 (11,1)	0 (0,0)	

При оценке графиков процентных долей отмечается повышенный уровень АКТГ при нормальной экскреции калия, что, вероятно, связано с активацией РААС на ранних этапах почечного повреждения (рисунок 20).

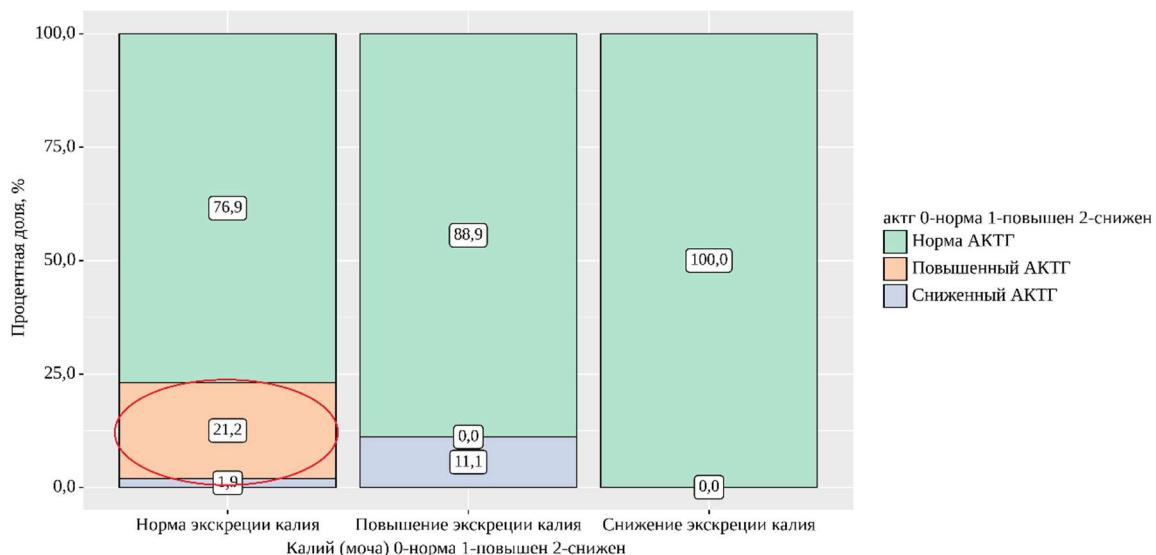


Рисунок 20 – Зависимость показателя АКТГ от суточной экскреции калия

Таблица 38 – Категориальный анализ зависимости компонентов РААС от суточной экскреции натрия

Показатель	Категории	Экскреция натрия			p
		Норма экс- креции натрия	Повышение экскреции натрия	Снижение экскреции натрия	
Ренин	Норма рени- на	14 (36,8)	10 (45,5)	2 (40,0)	0,929
	Повышенный ренин	23 (60,5)	11 (50,0)	3 (60,0)	

Продолжение таблицы 38

Показатель	Категории	Экскреция натрия			p
		Норма экс- креции натрия	Повышение экскреции натрия	Снижение экскреции натрия	
Ренин	Сниженный ренин	1 (2,6)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,929
Альдостерон	Норма аль- достерона	35 (92,1)	19 (86,4)	5 (83,3)	0,691
	Повышенный альдостерон	3 (7,9)	3 (13,6)	1 (16,7)	
АКТГ	Норма АКТГ	24 (70,6)	19 (86,4)	6 (100,0)	0,335
	Повышенный АКТГ	9 (26,5)	2 (9,1)	0 (0,0)	
	Сниженный АКТГ	1 (2,9)	1 (4,5)	0 (0,0)	

При оценке графиков процентных долей также как при экскреции калия отмечается повышенный уровень АКТГ при нормальной экскреции натрия, что, вероятно, связано с активацией РААС на ранних этапах почечного повреждения (рисунок 21).

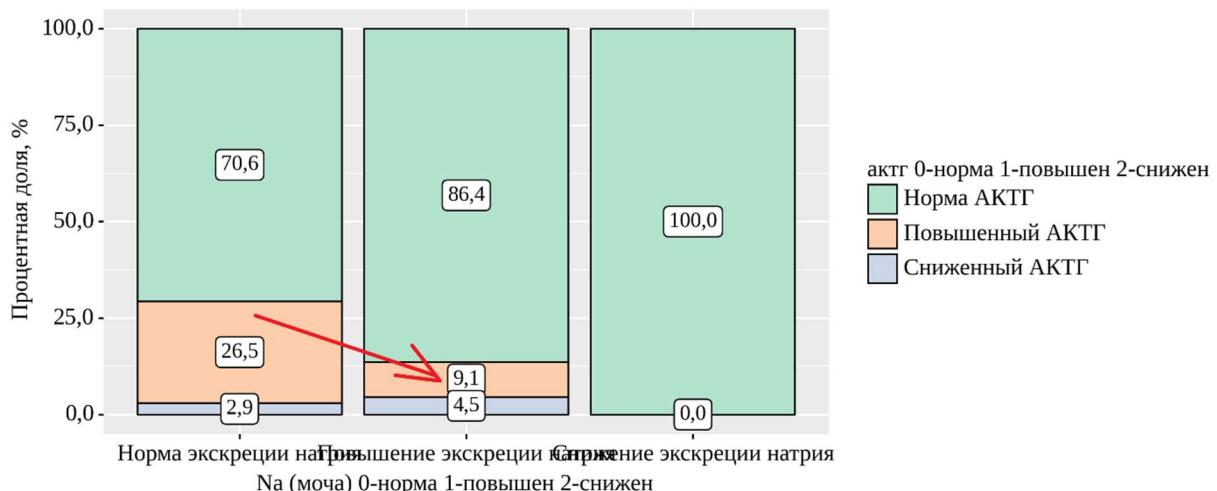


Рисунок 21 – Зависимость показателя АКТГ от суточной экскреции натрия

3.2 Состояние функции почек при СД-1 у детей и подростков

Гендерная принадлежность:

При сопоставлении МАУ в зависимости от пола при анализе графиков процентных долей обращает внимание более частая встречаемость выраженной микроальбуминурии у девочек (рисунок 22).

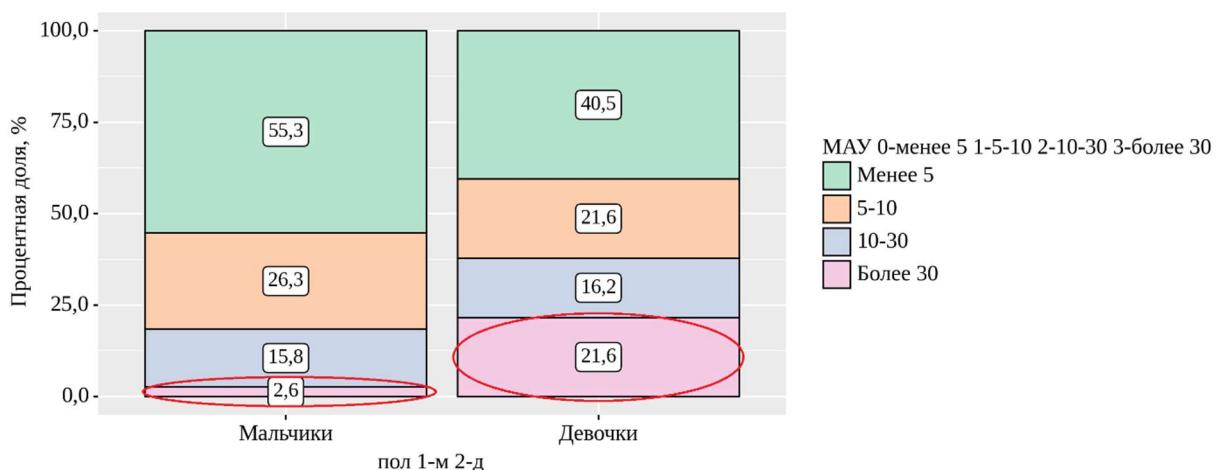


Рисунок 22 – Зависимость выраженности микроальбуминурии от гендерной принадлежности

У мальчиков же чаще отмечалось ускорение клубочковой фильтрации (рисунок 23).

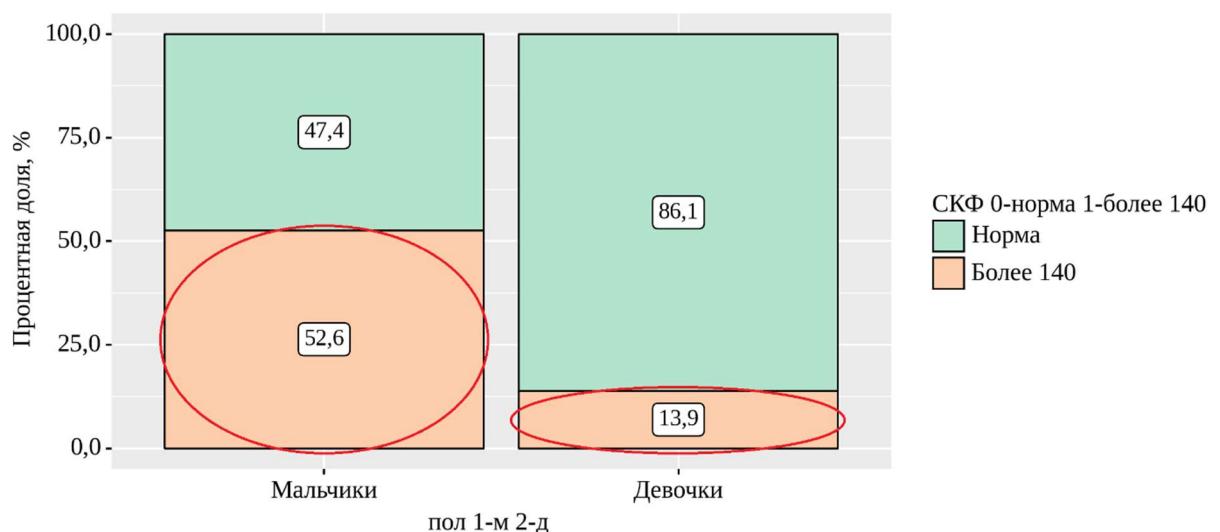


Рисунок 23 – Зависимость уровня СКФ от гендерной принадлежности

Таблица 39 – Категориальный анализ зависимости уровня СКФ от гендерной принадлежности

Показатель	Категории	Пол		p
		Мальчики	Девочки	
СКФ	Норма	18 (47,4)	31 (86,1)	< 0,001*
	Более 140	20 (52,6)	5 (13,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Шансы повышенной СКФ в группе девочек были ниже в 6,889 раз по сравнению с группой мальчиков, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,145; 95% ДИ: 0,046 – 0,454).

Возраст:

Таблица 40 – Анализ показателя СКФ в зависимости от возраста

Показатель	Категории	Возраст				p
		3-7 лет	8-12 лет	13-16 лет	Старше 16 лет	
СКФ	Норма	5 (83,3)	18 (94,7)	18 (52,9)	8 (53,3)	$p_{8-12 \text{ лет} - 13-16 \text{ лет}} = 0,011$ $p_{8-12 \text{ лет} - \text{Старше 16 лет}} = 0,024$
	Более 140	1 (16,7)	1 (5,3)	16 (47,1)	7 (46,7)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

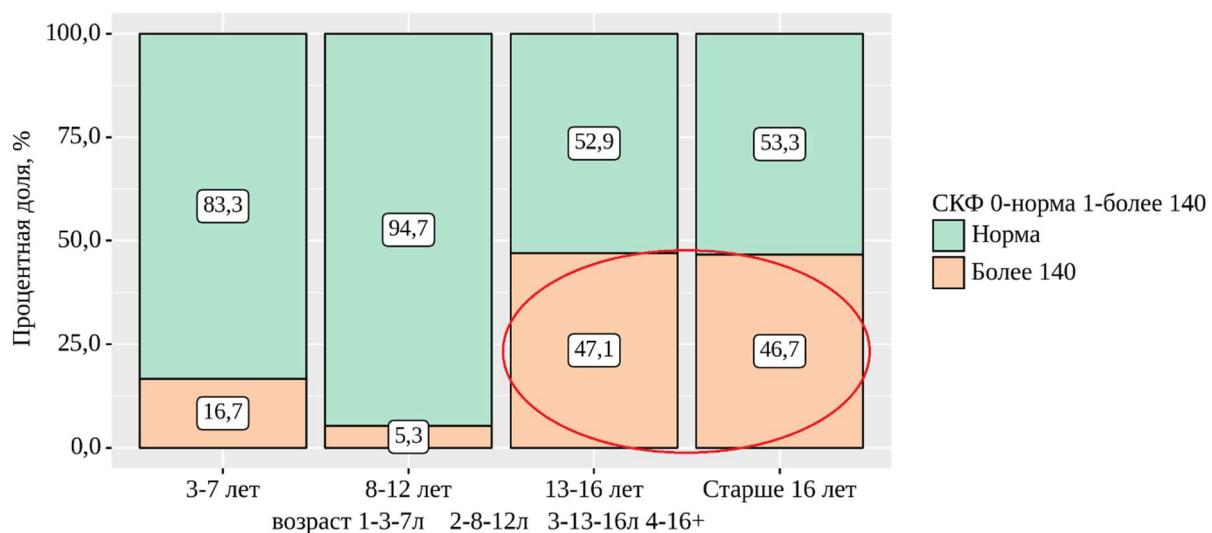


Рисунок 24 – Зависимость СКФ от возраста пациента

Таким образом, с вступлением пациентов в пубертат отмечается рост гиперфильтрации почек, т.е. начальные признаки ДН.

В тот же период повышается и частота микроальбуминурии (рисунок 25).

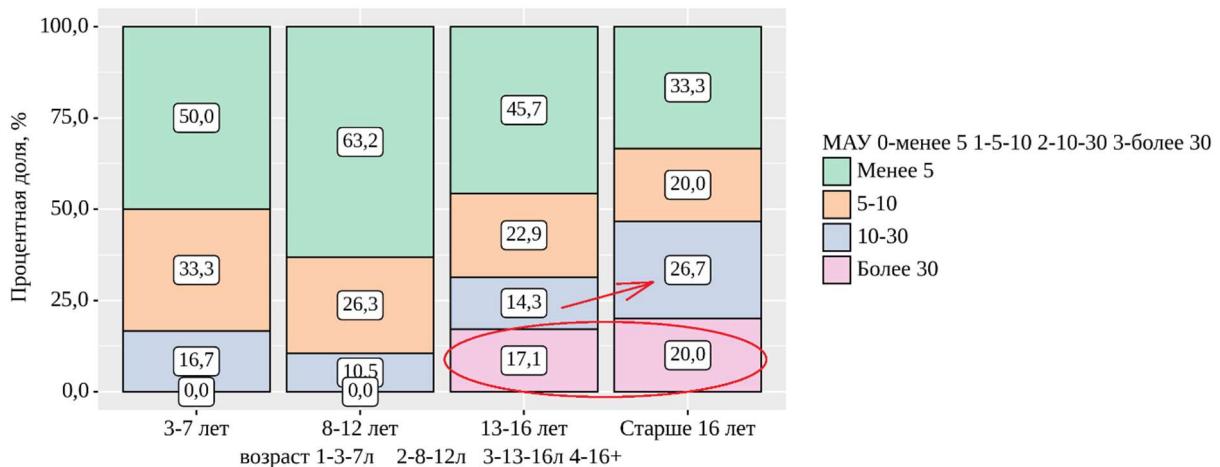


Рисунок 25 – Зависимость микроальбуминурии от возраста пациента

Данные изменения связаны с ухудшением гликемического контроля подростками, активацией контринсуллярных гормонов, началом самостоятельного ведения диабета.

Длительность заболевания:

С целью уточнения зависимости микроальбуминурии от длительности заболевания был проведен категориальный анализ с использованием хи-квадрата Пирсона, в результате которого установлены статистически значимые различия (таблица 41).

Таблица 41 – Категориальный анализ зависимости микроальбуминурии от длительности СД

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
МАУ	Менее 5	20 (60,6)	11 (39,3)	5 (35,7)	< 0,001* p Менее 5 лет – Более 10 лет < 0,001 p 5-10 лет – Более 10 лет = 0,018
	5-10	10 (30,3)	7 (25,0)	1 (7,1)	
	10-30	3 (9,1)	8 (28,6)	1 (7,1)	
	Более 30	0 (0,0)	2 (7,1)	7 (50,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке графиков процентных долей отмечено нарастание микроальбуминурии с течением заболевания (рисунок 26).

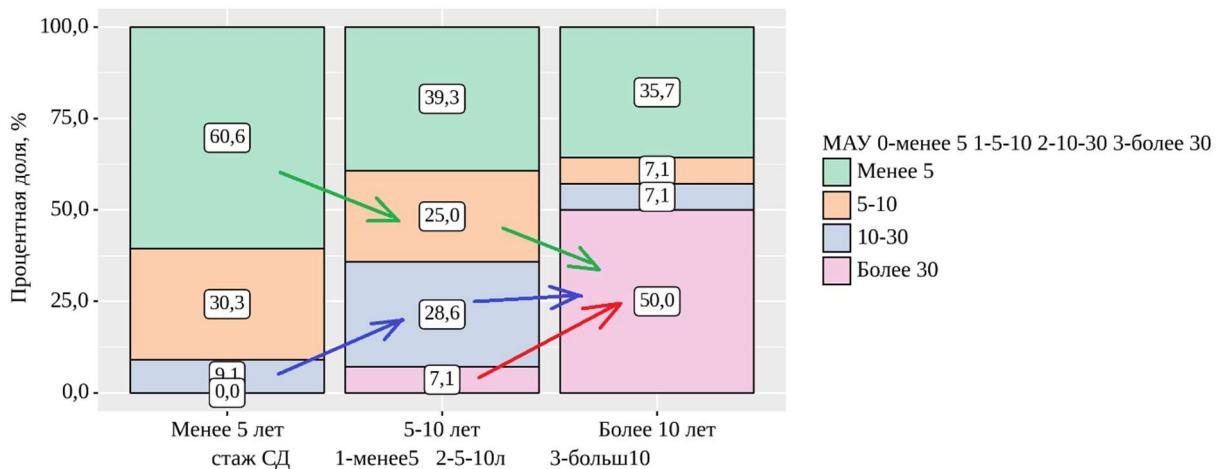


Рисунок 26 – График процентных долей зависимости микроальбуминурии от длительности СД

Таблица 42 – Количественный анализ зависимости микроальбуминурии от длительности СД

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
длительность СД – МАУ	0,338	Умеренная	0,003*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наблюдаемая зависимость показателя "МАУ" от показателя "длительность СД" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{МАУ}} = 7,646 \times X_{\text{стаж СД}} - 21,297$$

Слабая теснота связи была отмечена и с АСР (таблица 43).

Таблица 43 – Зависимость АСР от длительности заболевания

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
длительность СД – АСР	0,193	Слабая	0,098

При этом данных за прогрессирование суточной протеинурии с течением заболевания получено не было (таблица 44).

Таблица 44 – Зависимость суточной протеинурии от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
сут.протеинурия	Норма	26 (78,8)	21 (77,8)	11 (78,6)	0,995
	Больше 0,15	7 (21,2)	6 (22,2)	3 (21,4)	

Таблица 45 – Количественный анализ зависимости суточной протеинурии от длительности заболевания

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
длительность СД – сут.протеинурия	-0,047	Нет связи	0,689

При анализе скорости клубочковой фильтрации отмечено умеренное уменьшение процента гиперфильтрации с ходом времени, что косвенно подтверждает постепенное прогрессирование ХБП (рисунок 27).

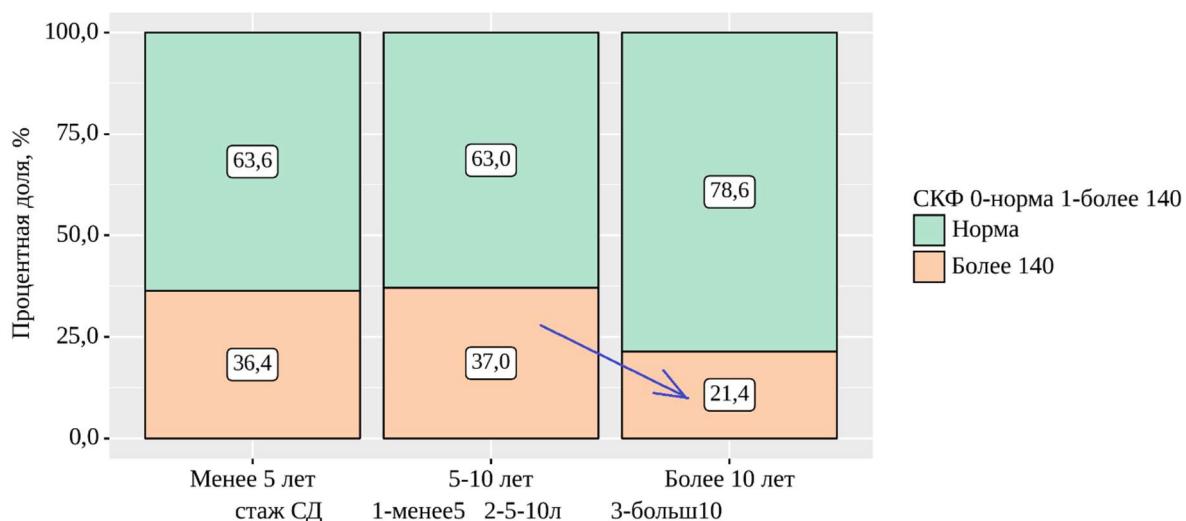


Рисунок 27 – График процентных долей зависимости СКФ от длительности заболевания

Наблюдаемая зависимость показателя "СКФ" от показателя "длительность СД" описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{СКФ} = -0,409 \times X_{стаж СД} + 134,593$$

Таблица 46 – Категориальный анализ зависимости СКФ от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
СКФ	Норма	21 (63,6)	17 (63,0)	11 (78,6)	0,554
	Более 140	12 (36,4)	10 (37,0)	3 (21,4)	

При этом сниженной СКФ зафиксировано не было ни у одного из пациентов, что, вероятно, связано с более поздним развитием выраженной нефропатии во взрослом возрасте.

Статистически значимых различий по экскреции калия и натрия выявить не удалось.

Также не удалось установить статистически значимых различий по объему почек и расширению ЧЛК (таблица 47).

Таблица 47 – Зависимость объема почек от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
почки	Нормальные размеры почек	25 (75,8)	21 (75,0)	9 (64,3)	0,696
	Увеличение размеров почек	8 (24,2)	7 (25,0)	5 (35,7)	

Таблица 48 – Зависимость размеров ЧЛС от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность СД			p
		Менее 5 лет	5-10 лет	Более 10 лет	
ЧЛС	Нормальные размеры ЧЛС	20 (60,6)	22 (78,6)	9 (64,3)	0,308
	Расширение ЧЛС	13 (39,4)	6 (21,4)	5 (35,7)	

Уровень компенсации заболевания:

При проведении категориального анализа с использованием хи-квадрата Пирсона не удалось установить статистически значимых различий по показателям: микроальбуминурия, суточная протеинурия, экскреция калия и натрия, а также увеличения ЧЛК от уровня компенсации СД (таблица 49).

Таблица 49 – Зависимость мочевых показателей от степени компенсации заболевания

Показатель	Категории	HbA1c			p
		Компенсир СД	Субкомпенс СД	Некомпенсир СД	
МАУ	Менее 5	11 (45,8)	13 (56,5)	12 (42,9)	0,418
	5-10	9 (37,5)	4 (17,4)	5 (17,9)	
	10-30	2 (8,3)	3 (13,0)	7 (25,0)	
	Более 30	2 (8,3)	3 (13,0)	4 (14,3)	
сут. протеинурия	Норма	19 (82,6)	17 (73,9)	22 (78,6)	0,773
	Больше 0,15	4 (17,4)	6 (26,1)	6 (21,4)	
Калий (мо- ча)	Норма экс- креции ка- лия	19 (82,6)	17 (94,4)	20 (80,0)	0,538
	Повышение экскреции калия	4 (17,4)	1 (5,6)	4 (16,0)	
	Снижение экскреции калия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	
Na (моча)	Норма экс- креции натрия	12 (52,2)	12 (66,7)	14 (56,0)	0,436
	Повышение экскреции натрия	9 (39,1)	6 (33,3)	7 (28,0)	
	Снижение экскреции натрия	2 (8,7)	0 (0,0)	4 (16,0)	
ЧЛК	Нормальные размеры ЧЛК	18 (75,0)	15 (65,2)	18 (64,3)	0,670
	Расширение ЧЛК	6 (25,0)	8 (34,8)	10 (35,7)	

При количественном анализе выявлена слабая связь показателя "МАУ" от показателя "HbA1c", наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{МАУ}} = 0,063 \times X_{\text{HbA1c}} + 23,182$$

Таблица 50 – Зависимость микроальбуминурии от уровня гликированного гемоглобина

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
HbA1c – MAU	0,127	Слабая	0,277

Однако при анализе графиков процентных долей отмечена тенденция к нарастанию гиперфильтрации почек при увеличении уровня гликированного гемоглобина (рисунок 28).

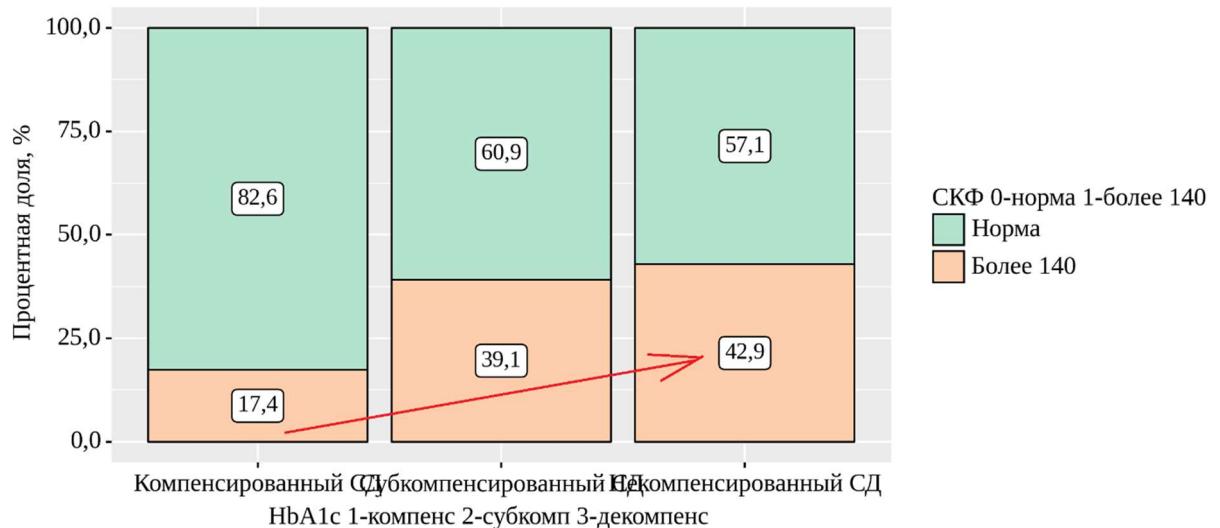


Рисунок 28 – График процентных долей зависимости СКФ от степени компенсации СД

Таблица 51 – Категориальный анализ зависимости СКФ от степени компенсации СД

Показатель	Категории	HbA1c			p
		Компенсир СД	Субкомпенсир СД	Некомпенсир СД	
СКФ	Норма	19 (82,6)	14 (60,9)	16 (57,1)	0,130
	Более 140	4 (17,4)	9 (39,1)	12 (42,9)	

Также обращает внимание прямая корреляция увеличения размера почек с ухудшением гликемического контроля пациентов (рисунок 29).

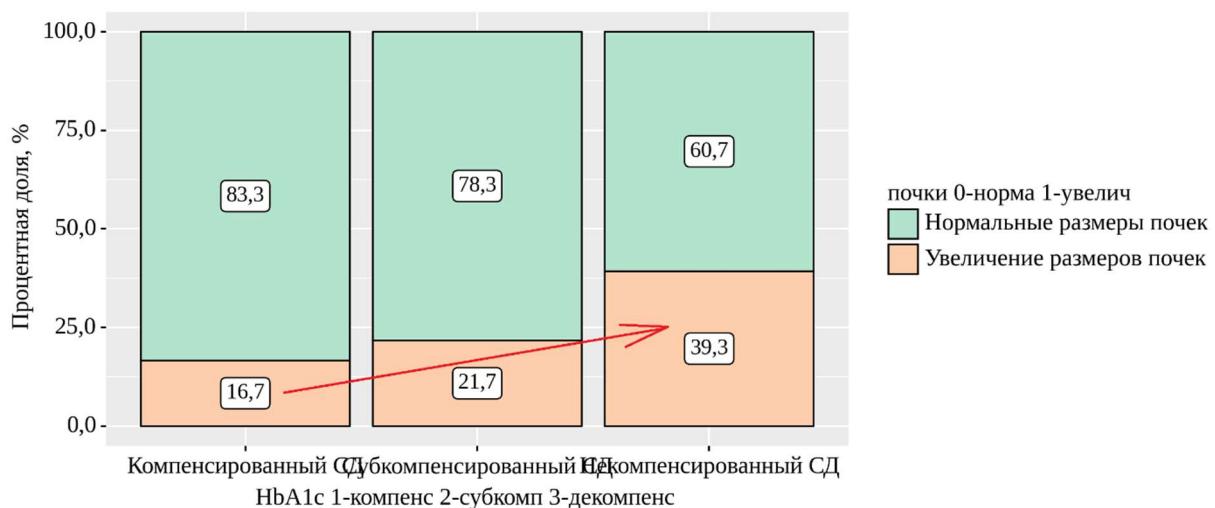


Рисунок 29 – График процентных долей зависимости объема почки от степени компенсации СД

Таблица 52 – Категориальный анализ зависимости объема почки от степени компенсации СД

Показатель	Категории	HbA1c			p
		Компенсир СД	Субкомпенсир СД	Некомпенсир СД	
почки	Нормальные размеры почек	20 (83,3)	18 (78,3)	17 (60,7)	0,150
	Увеличение размеров почек	4 (16,7)	5 (21,7)	11 (39,3)	

Данные изменения, вероятно, носят вторичный характер на фоне гиперфильтрации в начальной стадии ДН.

Состояние функции почек в зависимости от наследственности:

При анализе более раннего нарушения функции почек при СД-1 в зависимости от наследственной отягощенности по СД и патологии щитовидной железы статистически значимых различий установлено не было.

Состояние функции почек в зависимости от имеющихся микрососудистых осложнений:

При данном анализе учитывалось наличие у пациента ранее выявленных микрососудистых осложнений внепочечной локализации.

Согласно полученным данным при сопоставлении показателя «микроальбуминурия» в зависимости от показателя «осложнения», были установлены статистически значимые различия (с использованием Хи-квадрата Пирсона) (таблица 53).

Таблица 53 – Зависимость микроальбуминурии от наличия ранее выявленных микрососудистых осложнений

Показатель	Категории	Осложнения			p
		Нет осложнений	Одно осложнение	Более одного осложнения	
МАУ	Менее 5	20 (54,1)	12 (46,2)	4 (33,3)	0,027* рнет осложнений – Более одного осложнения = 0,004
	5-10	12 (32,4)	5 (19,2)	1 (8,3)	
	10-30	5 (13,5)	4 (15,4)	3 (25,0)	
	Более 30	0 (0,0)	5 (19,2)	4 (33,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

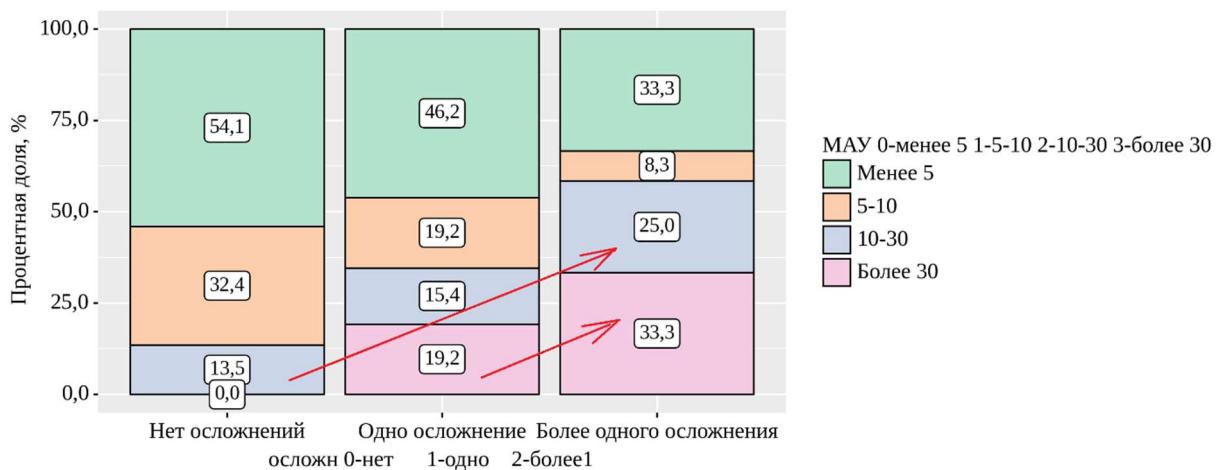


Рисунок 30 – График процентных долей зависимости микроальбуминурии от наличия ранее выявленных микрососудистых осложнений

Таким образом, видно, что эндотелиальная дисфункция за счет мультифакторного повреждения носит системный характер – чем больше органов-мишеней повреждено при СД, тем выраженное микроальбуминурия.

При выборочном анализе осложнений выявлены статистически значимые различия от показателя «полинейропатия» - таблица 54.

Таблица 54 – Зависимость микроальбуминурии от наличия у пациента полинейропатии нижних конечностей и ангиопатии сетчатки

Показатели	Категории	МАУ				p
		Менее 5	5-10	10-30	Более 30	
полинейропатия	Отсутствие полинейропатии	25 (54,3)	13 (28,3)	7 (15,2)	1 (2,2)	0,009*
	Наличие полинейропатии	11 (37,9)	5 (17,2)	5 (17,2)	8 (27,6)	
ангиопатия	Отсутствие ангиопатии	34 (50,0)	16 (23,5)	9 (13,2)	9 (13,2)	0,166
	Наличие ангиопатии	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)	0 (0,0)	

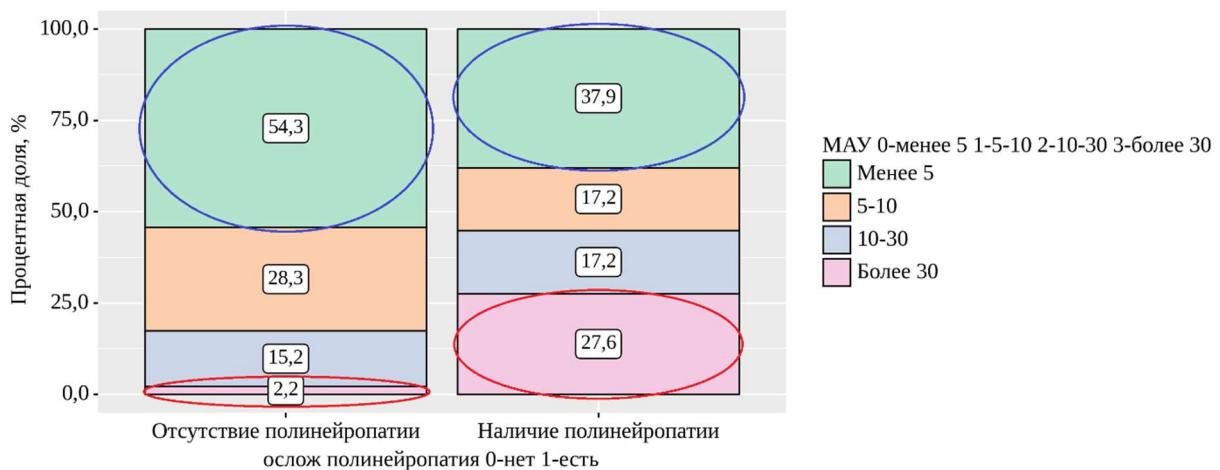


Рисунок 31 – Зависимость микроальбуминурии от наличия у пациента полинейропатии нижних конечностей

От показателя «ангиопатия сетчатки» при оценке графиков процентных долей также прослеживается тенденция к процентному уменьшению целевого диапазона с нарастанием микроальбуминурии (рисунок 32).

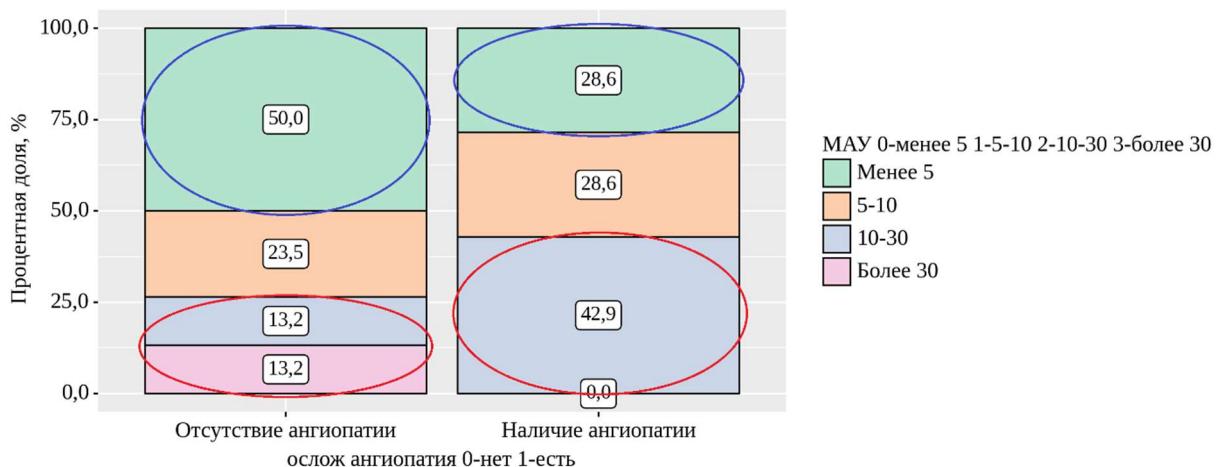


Рисунок 32 - Зависимость микроальбуминурии от наличия у пациента ангиопатии сетчатки

По прочим показателям (суточная протеинурия, СКФ, экскреция калия, объем почек и ЧЛК) не удалось установить статистически значимых различий от имеющихся осложнений.

Состояние функции почек в зависимости от суточной дозы инсулина:

Исходя из полученных данных, при оценке показателя «суточная протеинурия» были установлены статистически значимые различия

(использовался категориальный анализ методом Хи-квадрат Пирсона) – таблица 55.

Таблица 55 – Зависимость суточной протеинурии от дозы инсулинотерапии

Показатель	Категории	инсулин на кг веса пациента		р
		Менее 1 ед/кг	Более 1 ед/кг	
сут.протеинурия	Норма	49 (86,0)	9 (52,9)	0,004*
	Больше 0,15	8 (14,0)	8 (47,1)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

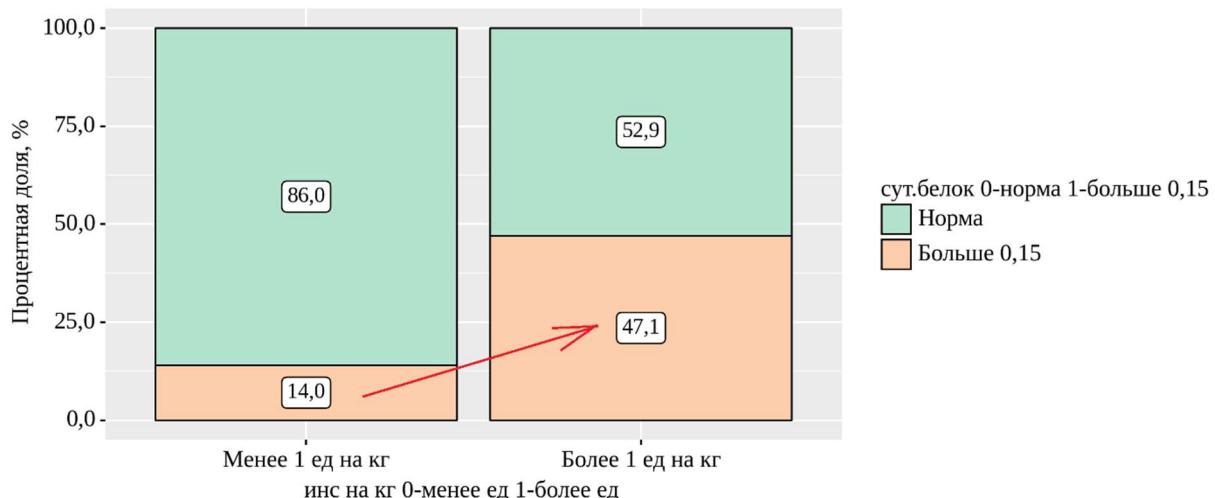


Рисунок 33 – График процентных долей зависимости суточной протеинурии от дозы инсулинотерапии

Полученные данные подтверждают участие инсулина с формированием инсулинерезистентности в оксидативном стрессе почки с нарушением ее функции.

По прочим показателям (микроальбуминурия, СКФ, экскреция калия и натрия, объем почек и ЧЛК) не удалось установить статистически значимых различий от суточной дозы инсулина.

Зависимость нарушения функции почек при СД-1 от изменения биохимических показателей крови:

Холестерин:

По результатам корреляционного анализа наблюдается зависимость микроальбуминурии, ACR и СКФ от уровня холестерина крови (таблица 56).

Таблица 56 – Количественный анализ зависимости мочевых показателей от уровня холестерина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
холестерин – МАУ	0,159	Слабая	0,173
холестерин – ACR	0,198	Слабая	0,088
холестерин – СКФ	-0,269	Слабая	0,021

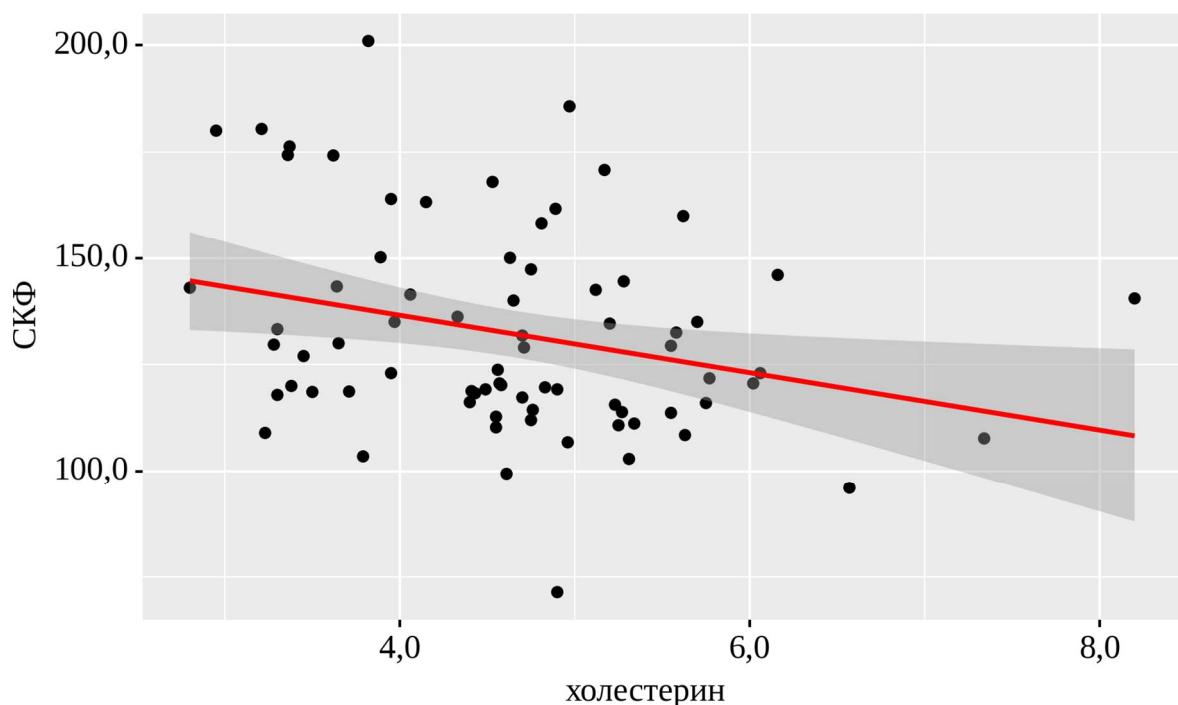


Рисунок 34 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость СКФ от уровня холестерина

Аналогичная зависимость наблюдается и в зависимости от уровня триглицеридов (таблица 57).

Таблица 57 – Зависимость мочевых показателей от уровня триглицеридов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
триглицериды – МАУ	0,153	Слабая	0,200
триглицериды – СКФ	0,122	Слабая	0,313

Данные корреляционные связи обусловлены участием липидов в формировании гломерулосклероза и развитии эндотелиальной дисфункции.

Наблюдаемая зависимость микроальбуминурии, АСР и СКФ от уровня альфа-2-глобулина объяснима его повышением при хроническом воспалении (таблица 58).

Таблица 58 – Зависимость мочевых показателей от уровня альфа-2-глобулина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
альфа-2-глоулин % – МАУ	0,227	Слабая	0,061
альфа-2-глоулин % – АСР	0,196	Слабая	0,106
альфа-2-глоулин % – СКФ	-0,288	Слабая	0,017

3.3 Иные зависимости, выявленные в ходе исследования

В ходе нашего исследования при анализе полученных данных были выявлены и другие интересные закономерности. Например, отмечена взаимосвязь пола с количеством имеющихся на момент обследования микрососудистых осложнений внепочечной локализации (преобладание у девочек). В период пубертата у обоих полов ухудшается компенсация СД, что обусловлено как самостоятельным началом ведения заболевания, так и активацией контринсуллярных гормонов. Наряду с ухудшением компенсации с возрастом нарастает и количество микрососудистых осложнений, а также экскреция

калия с мочой, что доказывает взаимосвязь хронической гипергликемии и эндотелиального повреждения.

Гендерная принадлежность:

Таблица 59 – Уровень компенсации и суточная доза инсулина среди обоих полов

Показатель	Категории	пол		p
		Мальчики	Девочки	
инсулин на кг	Менее 1 ед/кг	29 (76,3)	29 (78,4)	1,000
	Более 1 ед/кг	9 (23,7)	8 (21,6)	
HbA1с	Компенсир СД	11 (28,9)	13 (35,1)	0,762
	Субкомпенсир СД	13 (34,2)	10 (27,0)	
	Некомпенсир СД	14 (36,8)	14 (37,8)	

Несмотря на идентичный уровень компенсации и суточной дозы инсулина у обоих полов (таблица 59) в группе девочек чаще встречается более одного микрососудистых осложнения при анализе графиков процентных долей (рисунок 35).

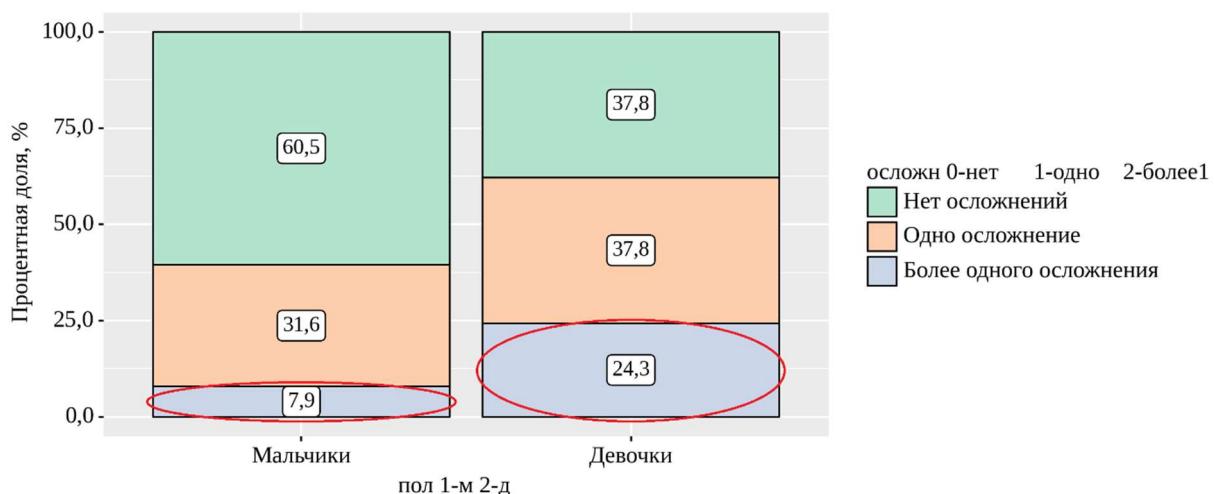


Рисунок 35 – Зависимость наличия микрососудистых осложнений от гендерной принадлежности

Возраст пациента:

В результате категориального анализа была установлена статистически значимая зависимость степени компенсации от возраста пациента (таблица 60).

Таблица 60 - Зависимость степени компенсации заболевания от возраста пациента

Показатель	Категории	Возраст				p
		3-7 лет	8-12 лет	13-16 лет	Старше 16 лет	
HbA1c	Компенсированный СД	5 (83,3)	12 (63,2)	5 (14,3)	2 (13,3)	< 0,001* р3-7 лет – 13-16 лет = 0,007
	Субкомпенсированный СД	1 (16,7)	3 (15,8)	13 (37,1)	6 (40,0)	р3-7 лет – Старше 16 лет = 0,030
	Некомпенсированный СД	0 (0,0)	4 (21,1)	17 (48,6)	7 (46,7)	р8-12 лет – 13-16 лет = 0,007 р8-12 лет – Старше 16 лет = 0,041

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

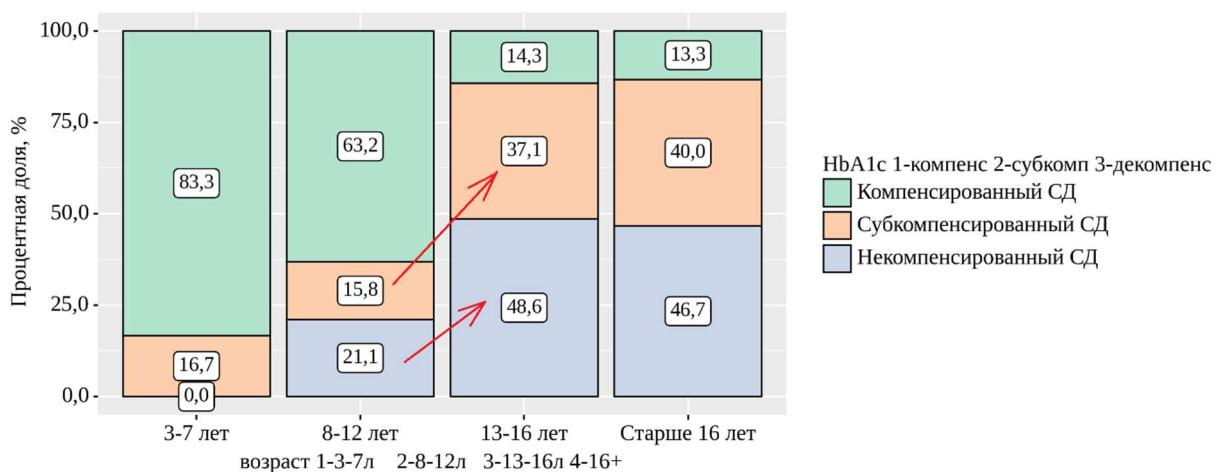


Рисунок 36 – График процентных долей зависимости степени компенсации заболевания от возраста пациента

На графике процентных долей отчетливо видно резкое ухудшение компенсации заболевания после 12 лет, что отчасти связано с началом самостоятельного ведения своего СД пациентами (ранее преимущественно родителями), в группе 8-12 лет также встречается плохо компенсированный СД, но у детей с лабильным течением заболевания.

При сопоставлении показателя «осложнения» в зависимости от показателя «возраст» были выявлены статистически значимые различия (метод Хи-квадрат Пирсона) – таблица 61.

Таблица 61 – Зависимость наличия осложнений у пациента от возраста

Показатель	Категории	Возраст				p
		3-7 лет	8-12 лет	13-16 лет	Старше 16 лет	
Осложнения	Нет осложнений	5 (83,3)	14 (73,7)	16 (45,7)	2 (13,3)	0,001* р _{3-7 лет} – Старше 16 лет = 0,037
	Одно осложнение	1 (16,7)	4 (21,1)	15 (42,9)	6 (40,0)	
	Более одного осложнения	0 (0,0)	1 (5,3)	4 (11,4)	7 (46,7)	р _{8-12 лет} – Старше 16 лет = 0,007 р _{13-16 лет} – Старше 16 лет = 0,044

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

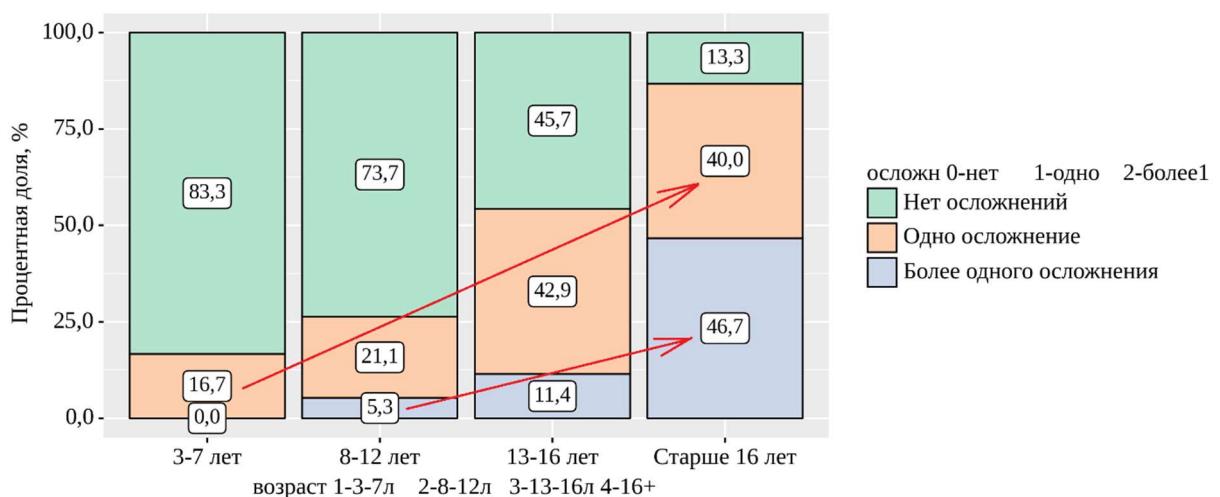


Рисунок 37 – График процентных долей зависимости наличия осложнений у пациента от возраста

Увеличение количества осложнений с возрастом, вероятно, связано с увеличением длительности заболевания у части пациентов, а также с более низкой комплаентностью к терапии и степенью компенсации в подростковом возрасте.

Обращает внимание повышенная экскреция калия с мочой в период наибольшей потребности в инсулине у пациентов с СД, что в очередной раз подтверждает участие инсулинерезистентности в повреждении почек (рисунок 38).

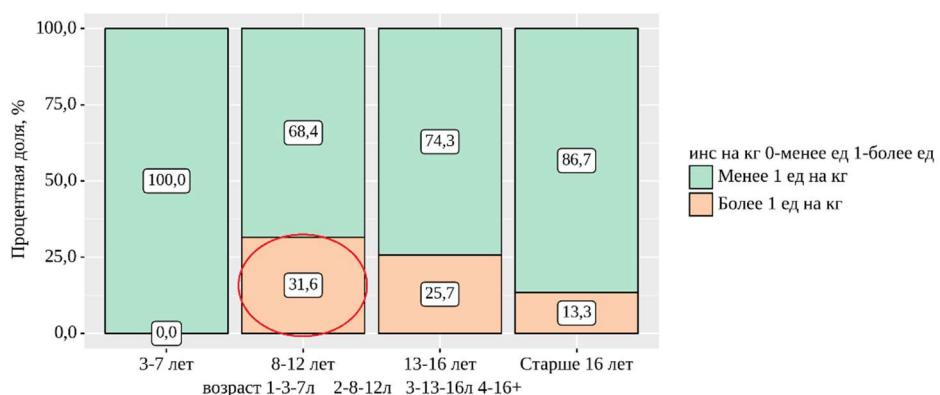


Рисунок 38 – Зависимость дозы инсулиновой терапии от возраста пациента

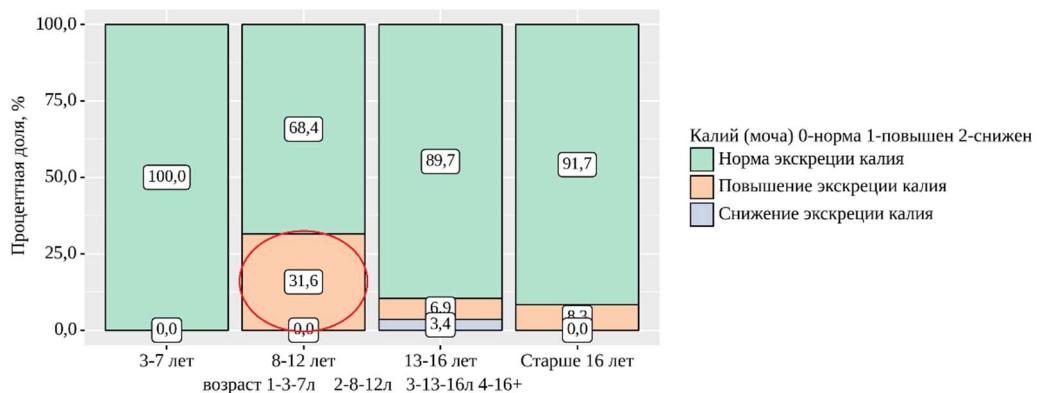


Рисунок 39 – Зависимость экскреции калия от возраста пациента

3.4 Сравнительная характеристика основной группы с контрольной

При оценке показателя «активность ренина» в обеих группах были выявлены статистически значимые различия (таблица 62).

Таблица 62 – Сравнительный анализ показателя «активность ренина» в основной и контрольной группах

Показатель	Категории	Группа		p
		Основная	Контрольная	
Ренин	Норма ренина	30 (42,9)	27 (79,4)	< 0,001*
	Повышенный ренин	40 (57,1)	7 (20,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

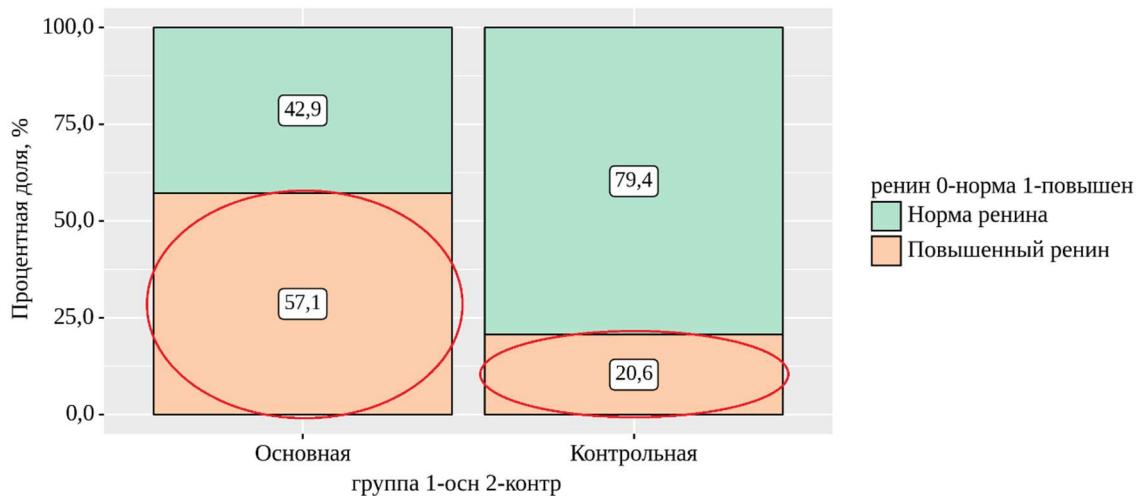


Рисунок 40 – График процентных долей гиперренинемии в основной и контрольной группах

Шансы повышенной активности ренина в Контрольной группе были ниже в 5,143 раза, по сравнению с Основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,194; 95% ДИ: 0,075 – 0,506).

Также отмечался меньший процент гипоренинемий в контрольной группе (рисунок 41).

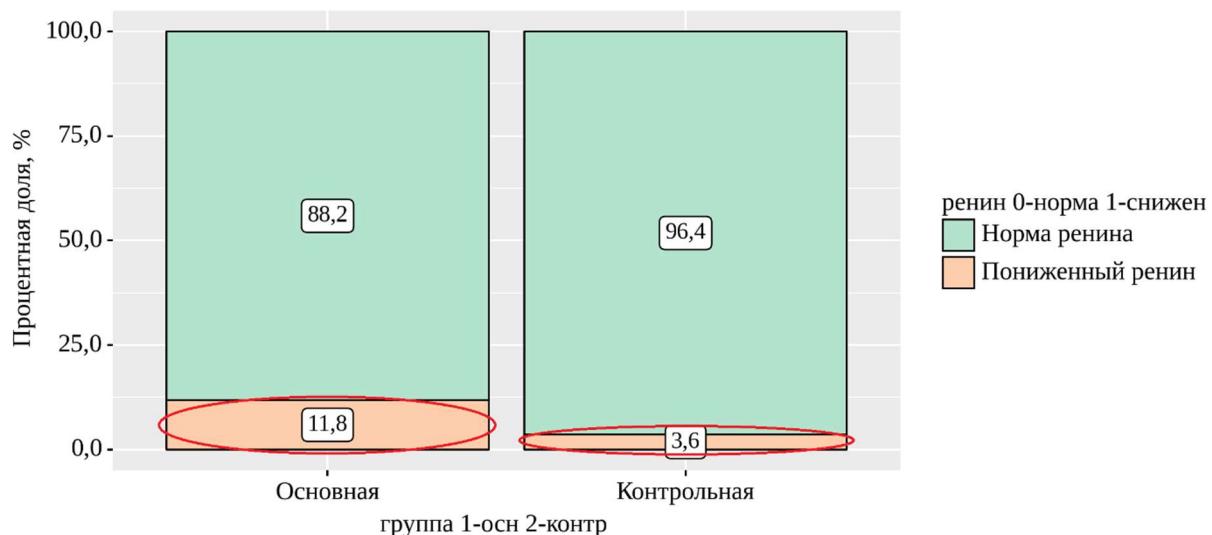


Рисунок 41 - График процентных долей гипоренинемии в основной и контрольной группах

По уровню альдостерона и показателю АКТГ достоверных различий в обеих группах выявлено не было.

Зависимость артериального давления (АД) от изменения компонентов РААС и СКФ.

Достоверно установлена зависимость между повышением СКФ и развитием артериальной гипертензии ($p < 0,001$).

Таблица 63 – Зависимость систолического и диастолического артериального давления от СКФ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
АД диаст – СКФ	0,671	Заметная	$< 0,001^*$
АД сист – СКФ	0,738	Высокая	$< 0,001^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 64 – Зависимость уровня артериального давления от СКФ

Показатель	Категории	СКФ		p
		норма СКФ	более 140	
АД	Норма АД	67 (87,0)	0 (0,0)	$< 0,001^*$
	повышенное АД	6 (7,8)	32 (100,0)	
	сниженное АД	4 (5,2)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

СКФ начинает снижаться при длительности заболевания более 10 лет:

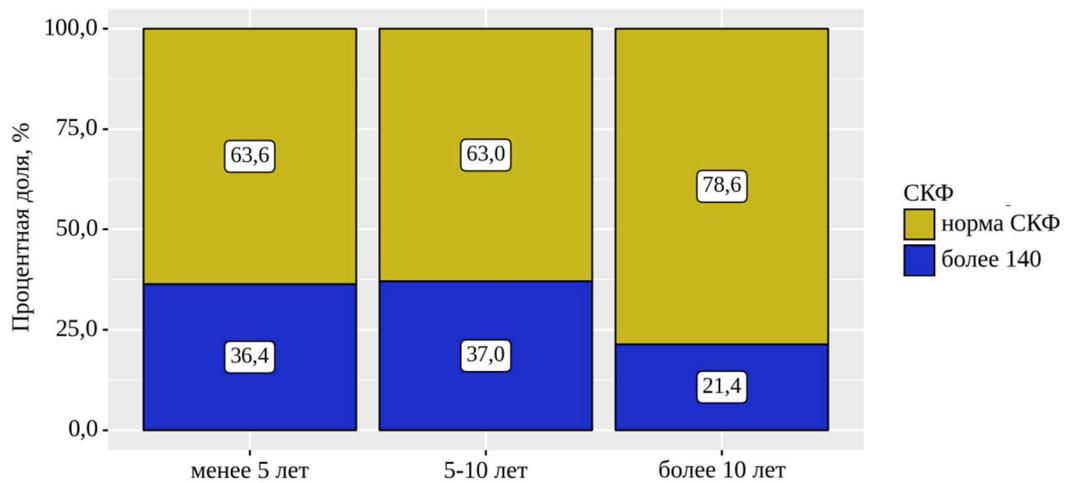


Рисунок 42 - График процентных долей зависимости СКФ от длительности заболевания

Артериальная гипертензия выявлена при повышенном уровне ренина, альдостерона, АКТГ. Количество случаев артериальной гипертензии (АГ) снижается при развитии «гипоренинемического гипоальдостеронизма».

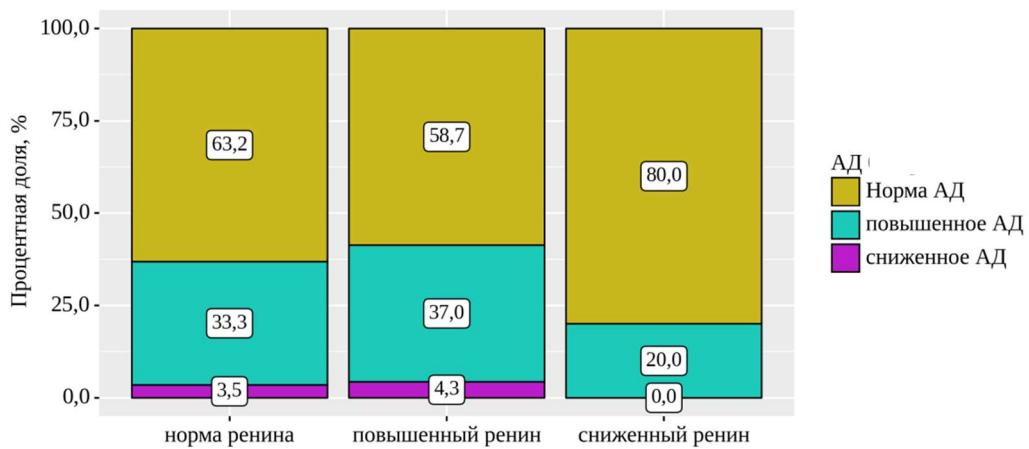


Рисунок 43 - График процентных долей зависимости артериального давления от уровня активного ренина плазмы

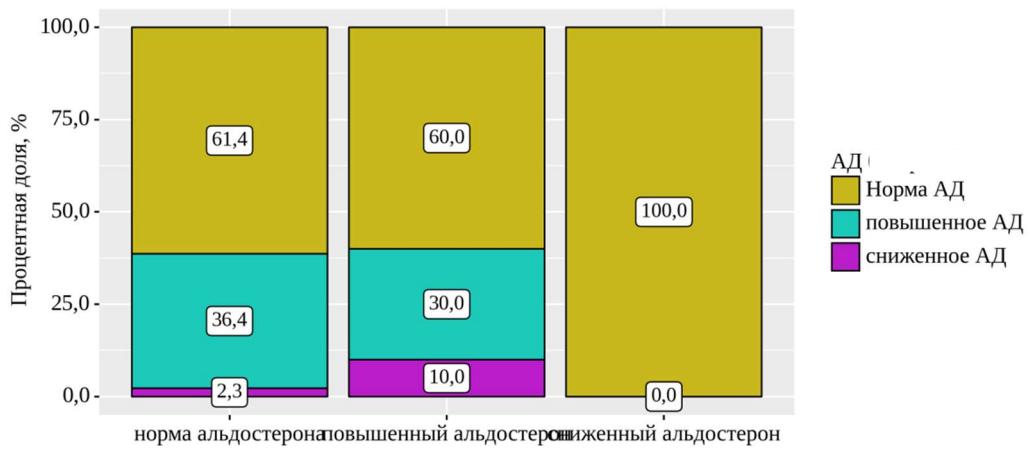


Рисунок 44 - График процентных долей зависимости артериального давления от уровня альдостерона

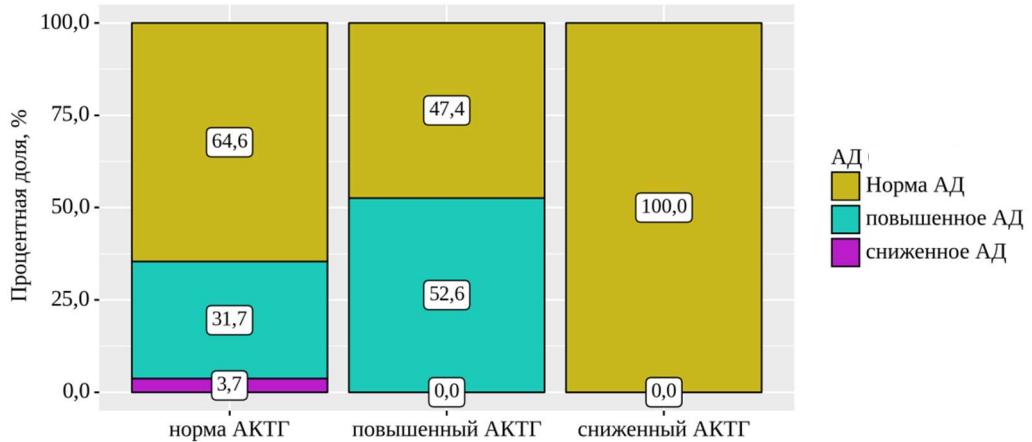


Рисунок 45 - График процентных долей зависимости артериального давления от уровня АКТГ

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день проблемой диабетической нефропатии занимается множество исследователей. Интерес к этой теме обусловлен ростом заболеваемости сахарным диабетом во всем мире, его «омоложением» и высокой инвалидацией работоспособного населения. Диабетическая нефропатия является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных СД.

Несмотря на достижения в области контроля гликемии и артериального давления, ребенок с диагнозом СД-1, как ожидается, будет жить на 17 лет меньше, чем его сверстники без диабета [101, 71, 54].

Ряд исследований показывает, что в развитии ДН одна из главных ролей принадлежит РААС. На первом этапе происходит активация классической оси с повышением уровня ее компонентов (АКТГ-ренин-ангиотензин II-альдостерон); в дальнейшем с прогрессированием повреждения и хронического неспецифического воспаления активируется локальная (тканевая – почечная) РААС с угнетением центральной классической оси. Таким образом, с прогрессированием заболевания развивается «гипоренинемический гипоальдостеронизм» [12, 64, 67, 75, 96, 100]. Низкому уровню ренина также способствует нарушение синтеза ангиотензиногена поврежденной сахарным диабетом печенью и его гликозилирование [100]. Активация локальной (почечной) РААС происходит за счет экспрессии генов ангиотензиногена в проксимальных канальцевых клетках человека при участии гипергликемии, что запускает порочный круг образования АТII [35, 91, 105].

Участие РААС в формировании ДН описано еще в 90-х годах прошлого столетия в исследованиях Вильсона; в дальнейшем многими другими

исследователями в экспериментах на стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс, трансгенных крысах. На сегодняшний день диабетическая нефропатия с вовлечением РААС у взрослого населения с СД фигурирует в трудах многих ученых, но описания состояния ренин-ангиотензиновой системы при СД в детском возрасте практически не встречается ни в зарубежной, ни в отечественной литературе.

В ходе нашего исследования у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа была подтверждена активация классической, а затем локальной РААС системы с прогрессированием заболевания.

В нашей работе у детей повышение уровня ренина отмечено уже через несколько лет от начала заболевания (до 5 лет) в ответ на лабильную гликемию, в дальнейшем происходит постепенное его снижение вплоть до гипоренинемии уже через 5-10 лет от дебюта СД (снижение клинических случаев с гиперренинемией с 69,7% до 35,7% при увеличении клинических случаев с гипоренинемией с 3,0% до 14,3%). Данные изменения характеризуют активацию «локальной» внутрипочечной РААС (описанной до этого только у взрослого населения). Нарастание уровней альдостерона и АКТГ происходит чуть позже (в интервале 5-10 лет заболевания), но с последующим их резким снижением при длительности заболевания более 10 лет (нарастание альдостерона с 6,1% до 17,9%, с последующим снижением до 7,1%; нарастание АКТГ с 16,1% до 30,8%, с последующим снижением до 7,1%).

В нашем исследовании на фоне неудовлетворительной компенсации СД и частой длительной гипергликемии возможен более ранний запуск механизмов оксидативного стресса с повреждением эндотелия сосудов и почечным повреждением с последующим повышением уровней АКТГ (с 12,5% до 27,3%) и альдостерона (с 8,7% до 14,3%).

В ходе исследования подтверждено влияние инсулинерезистентности на прогрессирование повреждения почечной ткани (гломерулярной гипертензии, отслойке подоцитов) – при дозе инсулина более 1 ед/кг веса пациента (в качестве поддерживающей терапии) наблюдается развитие гипоренинемии (увеличение ее доли с 3,5% до 11,8%). При этом уровень АКТГ повышается (с 16,7% до 29,4%).

Гиперлипидемия и ее липотоксичность принимает непосредственное участие в активации РААС. Так при повышении уровня триглицеридов крови в проведенном нами исследовании наблюдается увеличение АКТГ.

Наши исследования показали повышенный уровень альфа-2-глобулина при СД связан с течением хронического воспалительного процесса, обусловленного гипергликемией, оксидативным стрессом и прочими составляющими (см. выше литобзор). Таким образом, чем выраженнее хроническая воспалительная реакция и степень повреждения эндотелия, тем выше уровень альфа-2-глобулина и ренина/альдостерона (теснота связи по шкале Чеддока с ренином слабая 0,136; с альдостероном умеренная 0,003).

С развитием микрососудистых осложнений внепочечных локализаций происходит повреждение эндотелия сосудов повсеместно. Уровень альдостерона повышается при наличии хотя бы одного осложнения (с 8,1% до 15,4%). Наблюдаемая зависимость уровня ренина от количества микрососудистых осложнений ($p = 0,004$) характеризуется снижением показателя вплоть до гипоренинемии (снижение клинических случаев с гиперренинемией с 64,9% до 36,4%, увеличение клинических случаев с гипоренинемией с 2,7% до 27,3%). При более детальном анализе осложнений при наличии у пациента полинейропатии нижних конечностей отмечается снижение гиперренинемии с 66,7% до 34,5% и одновременное увеличение гипоренинемии с 2,2% до 10,3%, что соответствует $p = 0,018$. Аналогичная тенденция наблюдается и при наличии ангиопатии сетчатки, - снижение гиперренинемии с 58,2% до 14,3% и увеличение гипоренинемии с 4,5% до

14,3%. Уровень АКТГ при отсутствии ангиопатии сетчатки преимущественно повышен (21,5% к 0% при ее наличии), а при ее развитии снижен (16,7% к 1,5% без нее). Таким образом, иные выявленные микрососудистые осложнения при отсутствии диабетической нефропатии указывают на уже имеющуюся активацию локальной РААС.

В ходе нашего исследования отмечено, что при появлении микроальбуминурии и протеинурии у детей количество случаев гипоренинемии нарастает (при МАУ с 2,9% до 11,1%, при суточной протеинурии с 3,5% до 12,5%). Однако, повышенный уровень АКТГ сохраняется при начальной протеинурии ($p = 0,027$) и при гиперфильтрации почек ($p = 0,037$). Интересно то, что его повышение происходит еще на этапе нормальной экскреции калия и натрия почкой ($K^+ 21,2\%$, $Na^+ 26,5\%$).

Что касается непосредственно функции почек, при неудовлетворительной компенсации СД первично происходит постепенное нарастание СКФ (17,4%-39,1% -42,9%) с увеличением объема почек, что характеризует первичную гиперфильтрацию в начале ДН. С ходом времени отмечено умеренное уменьшение процента гиперфильтрации, что косвенно подтверждает постепенное прогрессирование ХБП (до 21,4%), однако при этом сниженной СКФ зафиксировано не было ни у одного из пациентов, что, вероятно, связано с более поздним развитием выраженной нефропатии во взрослом возрасте. С течением заболевания происходит и прогрессирование микроальбуминурии ($p < 0,001$).

Вместе с тем, данные по МАУ подтверждают, что при нарастании иных микрососудистых осложнений у пациента усугубляется и функция почек. Причем у девочек чаще наблюдалась более выраженная микроальбуминурия; у мальчиков же отмечалось ускорение СКФ ($p < 0,001$, 52,6% к 13,9%). Вне зависимости от пола при вступлении в пубертат у всех пациентов отмечалось резкое увеличение СКФ ($p < 0,009$, резкий подъем от 5,3% до 47,1%) и микроальбуминурии (с 0% до 17,1-20%), что, вероятно, связано с ухудшением

гликемического контроля подростками, активацией контринсуллярных гормонов, началом самостоятельного ведения диабета.

Ранее нами была описана активация локальной РААС в условиях инсулинерезистентности. Исследуя функцию почек на фоне повышенных доз инсулинотерапии, удалось также установить повышение протеинурии (с 14% до 47,1%).

Таким образом, по результатам нашего исследования активация РААС у детей (как и в ранее описанных исследованиях у взрослых) происходит задолго до появления микроальбуминурии. АКТГ повышается с началом эндотелиальной дисфункции и в динамике остается повышенным уже при наличии протеинурии, МАУ, повышении СКФ. В начале повреждения эндотелия характерна активация классической РААС с повышением уровней ренина и альдостерона крови, однако, при прогрессировании заболевания и неудовлетворительном гликемическом контроле происходит быстрое переключение на «локальную» почечную РААС со снижением уровней ренина и альдостерона в крови. Почечное повреждение, помимо гипергликемии, усиливается гиперлипидемией и развитием инсулинерезистентности. Наличие хронического неспецифического воспаления подтверждается и повышением уровня альфа-2-глобулина, который прямо коррелирует с уровнями ренина, альдостерона, микроальбуминурии и СКФ.

В ходе нашего исследования отмечена прямая зависимость между повышением СКФ и артериального давления ($p<0,001$). Артериальная гипертензия выявлена при повышенном уровне ренина (37%), альдостерона (30%), АКТГ (52,6%). Количество случаев АГ снижается при развитии «гипоренинемического гипоальдостеронизма» (с 37% до 20% по ренину, с 30% и 52,6% до 0% соответственно).

При сравнении с контрольной группой также зарегистрирован больший процент гиперренинемии (57,1% к 20,6%) и гипоренинемии (11,8% к 3,6%), что характеризует активацию РААС при развитии сахарного диабета с формированием на 1 этапе заболевания повышенного уровня ренина, а с течением заболевания и прогрессированием эндотелиальной дисфункции его системного подавления.

Таким образом, исследование компонентов РААС является диагностически значимым для выявления ранних повреждений почек при СД у детей и подростков, а также для оценки прогрессирования уже стартовавшей диабетической нефропатии.

ВЫВОДЫ

1. По результатам исследования доказана вовлеченность РААС в развитие диабетической нефроангиопатии с последующим выходом в диабетическую нефропатию у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Достоверно установлено повышение уровня ренина (69,7%) в первые 5 лет заболевания, альдостерона (17,9% к 6,1%) и АКТГ (30,8% к 16,1%) в период 5-10 лет от дебюта СД; При длительности заболевания более 10 лет наступает снижение активности классической оси (ренина с 69,7% до 35,7%; альдостерона с 17,9% до 7,1%; АКТГ с 30,8% до 7,1%) с постепенным выходом в «гипоренинемический гипоальдостеронизм».

При неудовлетворительной компенсации СД и частой длительной гипергликемии наблюдается более высокий уровень АКТГ (27,3% к 12,5%) и альдостерона (14,3% к 8,3%) по сравнению со стойкой нормогликемией.

2. У детей и подростков с СД-1 выявлена положительная корреляция уровней альфа-2-глобулина с ренином и альдостероном (теснота связи по шкале Чеддока с ренином 0,136, с альдостероном 0,003), что связано с повышением альфа-2-глобулина на фоне хронического неспецифического воспалительного процесса при формировании диабетической нефропатии. При повышении уровня триглицеридов крови наблюдается увеличение АКТГ ($p=0,077$), что связано с липотоксическим эффектом триглицеридов.
3. Формирующаяся инсулинерезистентность на фоне высоких доз инсулинотерапии (более 1 ед/кг) в качестве поддерживающей терапии влияет на прогрессирование повреждения почечной ткани (увеличение случаев гипорениемии с 3,5% до 11,8%).

4. Достоверно установлена зависимость между повышением СКФ и развитием артериальной гипертензии ($p<0,001$). СКФ начинает снижаться при длительности заболевания более 10 лет (с 37% до 21,4%).

Артериальная гипертензия выявлена при повышенном уровне ренина (37%), альдостерона (30%), АКТГ (52,6%). Количество случаев АГ снижается при развитии «гипоренинемического гипоальдостеронизма» (с 37% до 20% по ренину, с 30% и 52,6% до 0% соответственно).

5. Статистически значимых различий в экскреции электролитов у детей и подростков с СД-1 с длительностью заболевания не получено.

6. При проведении сравнительного анализа основной группы пациентов с контрольной отмечен больший процент гипер- и гипоренинемий при сахарном диабете 1 типа, что подтверждает вовлеченность РААС в формирование ДН.

7. Повышение активности ренина плазмы крови, как одного из исследуемых компонентов РААС, сопряжено с начальными изменениями в почках у детей с СД-1. При прогрессировании эндотелиальной дисфункции почек отмечается снижение активности ренина плазмы. Таким образом, данный показатель крови может быть использован как для диагностики раннего повреждения эндотелия сосудов почек, так и при оценке прогрессирования процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления ранних диабетических повреждений почек у детей и подростков с СД-1, сопряженных с метаболическими нарушениями, целесообразно в план обследования пациента включать исследование ренина, альдостерона, АКТГ как компонентов ренин-ангиотензиновой системы.
2. Наряду с исследованием компонентов РААС и микроальбуминурии для оценки наличия и выраженности хронического неспецифического воспаления целесообразно исследование альфа-2-глобулина детям и подросткам с СД-1.
3. Для купирования выявленного ранее диабетического повреждения почек, а также для профилактики его прогрессирования необходимо поддержание суточной гликемии в пределах возрастного целевого диапазона у детей и подростков с СД-1.
4. Для достижения целевого диапазона гликемии и снижения риска микрососудистого повреждения целесообразно использование суточного сенсорного мониторирования гликемии на фоне инсулинотерапии и соблюдения диетических рекомендаций.
5. С целью сохранности функции почек и их восстановления на доклинической стадии ДН рекомендовано своевременное назначение мембраностабилизирующих препаратов на фоне достижения нормогликемии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикопротонный гормон

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АРП – активный ренин плазмы

АТ – ангиотензин

АУ – альбуминурия

АФК – активные формы кислорода

БРА – блокаторы ангиотензиновых рецепторов

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ДН – диабетическая нефропатия

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинерезистентность

ИФКА – интерстициальный фиброз и клубочковая атрофия

МАРК - митоген-активированные протеинкиназы

МАУ – микроальбуминурия

МезМ - мезангиум

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНВ – хроническое низкодифференцированное воспаление

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЧЛК – чашечно-лоханочный комплекс

ЭКГ - электрокардиограмма

АСР – альбумин-креатининовое соотношение

НbА1с – гликированный гемоглобин

Сl – хлор

К – калий

Na – натрий

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бевц, С. Современные методы оценки функции почек [Электронный ресурс] / С. Бевц // Доклад на IV Съезде терапевтов СФО и ДВФО, Новосибирск, 09.2014. — Режим доступа: [https://www.rnmot.ru/public/files/library/3/Novosibirsk_\(19\).pdf](https://www.rnmot.ru/public/files/library/3/Novosibirsk_(19).pdf).
2. Экскреция с мочой фиброгенных и антифиброгенных факторов роста у больных сахарным диабетом 1-го типа: взаимосвязь с диабетической нефропатией / И.А. Бондарь, В.В. Климов, Е.М. Парфентьева [и др.] // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84/6, 36-40;
3. Кеттайл, В.М. Патофизиология эндокринной системы (учебное пособие) / В.М. Кеттайл, А.А. Рональд. — М. : Бином: 2010. — 336 с.
4. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов. — 8 выпуск. — М., 2017. — 39–44.
5. 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. — 2017. — Т. 206 № 6. — С. 392–402.
6. Диабетическая нефропатия. Клинические рекомендации IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России [Электронный ресурс] / И.Н. Денисов, О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов. — Ростов-на-Дону, 2014. — Режим доступа: [https://www.pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi bolezni pochek \(AVOP, 2014\).pdf](https://www.pharm-spb.ru/docs/lit/Urologia_Rekomendazii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi bolezni pochek (AVOP, 2014).pdf).

7. Крюкова, Н.Ю. Клинико-сонографические сопоставления у больных с диабетической нефропатией: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.48 / Крюкова Наталья Юрьевна. — СПб., 2004. — 16 с.
8. Куценко, Л.В. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа: обзор литературы / Л.В. Куценко, И.В. Зорин, А.А. Вялкова // Лечащий врач. — 2018. — №6. — С. 58–61.
9. Моисеев, В.С. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — Т. 18. — № 4. — С. 75–79.
10. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита [Электронный ресурс] / Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г. — СПб., 2013. — Режим доступа: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-МБПГН.pdf>.
11. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков : учебное пособие / В.Л. Лисс, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова [и др.] ; под ред. Н.П. Шабалова. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2017. — 415 с. :
12. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 14–19.
13. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 10. — С. 4–13.

14. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия: дифференциальная диагностика, клиника, профилактика и лечение : пособие для врачей / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова. — М. : Ин-т проблем упр. здравоохранением, 2009. — 67 с.
15. Шуцкая, Ж.В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения / Ж.В. Шуцкая // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, №3. — С. 100–104;
16. Шуцкая, Ж.В. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами C677T полиморфизма гена МТГФР по результатам 7-летнего катамнеза / Ж.В. Шуцкая, Е.Б. Башнина, Н.Д. Савенкова // Нефрология. — 2008. — Т. 12, №1. — С. 36–39.
17. Evaluation of early biomarkers of renal dysfunction in diabetic patients / S.F. Al-Hazmi, H.G.M. Gad, A.A. Alamoudi [et al.] // Saudi Med J. — 2020. — Vol. 41, N 7. — P. 690–697.
18. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers / American Diabetes Association // Clin Diabetes. — 2018. — Vol. 36, N 1. — P. 14–37.
19. Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: A 12-Month Randomized Controlled Trial / J.J.A. Anderson, J.J. Couper, L.C. Giles [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2017. — Vol. 102, N 12. — P. 4448–4456.
20. Zhuang, A. Diabetic kidney disease: a role for advanced glycation end-product receptor 1 (AGE-R1)? / A. Zhuang, J.M. Forbes // Glycoconj J. — 2016. — Vol. 33, N 4. — P. 645–652.
21. Ayari, H. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma / H. Ayari,

- L. Legedz, C. Cerutti [et al.] // *J Mol Med (Berl)*. — 2014. — Vol. 92, N 11. — P. 1201–1128.
22. Baek, J.H. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / J.H. Baek, W.J. Lee, B.W. Lee [et al.] // *Diabetes Metab J*. — 2021. — Vol. 45, N 1. — P. 46–54.
 23. Bojestig, M. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with Type 1 diabetes / M. Bojestig, F.H. Nystrom, H.J. Arnqvist [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. — 2000. — Vol. 1, N 4. — P. 353–356.
 24. Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes / P. Bjornstad, D.M. Maahs, T. Jensen [et al.] // *J Diabetes Complications*. — 2016. — Vol. 30, N 6. — P. 1093–1096.
 25. Albuminuria is associated with greater copeptin concentrations in men with type 1 diabetes: A brief report from the T1D exchange Biobank / P. Bjornstad, R.J. Johnson, J.K. Snell-Bergeon [et al.] // *J Diabetes Complications*. — 2017. — Vol. 31, N 2. — P. 387–389.
 26. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus / P. Bjornstad, M. Schäfer, U. Truong [et al.] // *Circulation*. — 2018. — Vol. 138, N 25. — P. 2895–2907.
 27. The relationship between urinary renin-angiotensin system markers, renal function, and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes / K.D. Burns, Y. Lytvyn, F.H. Mahmud, D. Daneman // *Am J Physiol Renal Physiol*. — 2017. — Vol. 312. — P. F335–F342.
 28. Campbell, K.N. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes / K.N. Campbell, L. Raij, P. Mundel // *Curr Diabetes Rev*. — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 3–7.

29. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses / F. Catalá-López, D. Macías Saint-Gerons, D. González-Bermejo [et al.] // PLoS Med. — 2016. — Vol. 13, N 3. — P. e1001971.
30. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients / H.W. Chae, J.I. Shin, A.R. Kwon [et al.] // J Korean Med Sci. — 2012. — Vol. 27, N 7. — P. 784–787.
31. T1D Exchange Clinic Network. Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry / M. Daniels, S.N. DuBose, D.M. Maahs [et al.] // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, N 9. — P. 2639–2645.
32. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference // Diabetes Care. — 2014. — Vol. 37. — P. 2864–2883.
33. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy / J. Donate-Correa, D. Luis-Rodríguez, E. Martín-Núñez [et al.] // J Clin Med. — 2020. — Vol. 9, N 2. — P. 458.
34. Dugbartey, G.J. Diabetic nephropathy: A potential savior with 'rotten-egg' smell / G.J. Dugbartey // Pharmacol Rep. — 2017. — Vol. 69, N 2. — P. 331–339.
35. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies / M. Eriguchi, R. Yotsueda, K. Torisu [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. — 2016. — Vol. 310, N 4. — P. F322–F333.
36. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats / H. Fang, M. Deng, L. Zhang [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. — 2018. — Vol. 315, N 6. — P. F1759–F1768.

37. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy / Q. Feng, D. Liu, Y. Lu, Z. Liu // *J Immunol Res.* — 2020. — Vol. 2020. — P. 6193407.
38. MicroRNA-21 as an Early Marker of Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes / M. Fouad, I. Salem, K. Elhefnawy [et al.] // *Indian J Nephrol.* — 2020. — Vol. 30, N 1. — P. 21–25.
39. Frimodt-Møller, M. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease / M. Frimodt-Møller, F. Persson, P. Rossing // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* — 2020. — Vol. 29, N 1. — P. 145–151.
40. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era / H. Fu, S. Liu, S.I. Bastacky [et al.] // *Mol Metab.* — 2019. — Vol. 30. — P. 250–263.
41. Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy / M. Garsen, A.L. Rops, H. Dijkman [et al.] // *Kidney Int.* — 2016. — Vol. 90, N 5. — P. 1012–1022.
42. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease / N. Garcia-Fernandez, C. Jacobs-Cachá, J.M. Mora-Gutiérrez [et al.] // *J Clin Med.* — 2020. — Vol. 9, N 2. — P. 472.
43. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / GJ. Schwartz, A. Munoz, M.F. Schneider [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* — 2009 — Vol. 20. — P. 629–637.
44. Al-Kafaji G. High Glucose-Induced Oxidative Stress Increases the Copy Number of Mitochondrial DNA in Human Mesangial Cells [Электронный ресурс] / G. Al-Kafaji, J. Golbahar, // *BioMed Research International.* — 2013. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2013/754946>.
45. Pugliese, G. Updating the natural history of diabetic nephropathy / G. Pugliese // *Acta Diabetol.* — 2014. — Vol. 51, N 6. — P. 905–915.

46. Goenka, L. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy / L. Goenka, R. Padmanaban, M. George // Curr Clin Pharmacol. — 2019. — Vol. 14, N 2. — P. 78–83.
47. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists / J.L. Górriz, M.J. Soler, J.F. Navarro-González [et al.] // J Clin Med. — 2020. — Vol. 9, N 4. — P. 947.
48. Gnudi, L. Angiopoietins and diabetic nephropathy / L. Gnudi // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59, N 8. — P. 1616–1620.
49. Gnudi. L. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms / L. Gnudi, R.J.M. Coward, D.A. Long // Trends Endocrinol Metab. — 2016. — Vol. 27, N 11. — P. 820–830.
50. Favre, G.A. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system / G.A. Favre, V.L.M. Esnault, E. Van Obberghen, // Am J Physiol Endocrinol Metab. — 2015. — Vol. 308. — P. E435–E449.
51. Accelerated Kidney Aging in Diabetes Mellitus / J. Guo, H.J. Zheng, W. Zhang [et al.] // Oxid Med Cell Longev. — 2020. — Vol. 2020. — P. 1234059.
52. Genesis France-Belgium Study. Different patterns of insulin resistance in relatives of type 1 diabetic patients with retinopathy or nephropathy: the Genesis France-Belgium Study / S. Hadjadj, F. Péan, Y. Gallois [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 11. — P. 2661–2668.
53. Hanai, K. CREDENCE: A silver lining in the dark cloud of diabetic nephropathy / K. Hanai, T. Babazono // J Diabetes Investig. — 2020. — Vol. 11, N 3. — P. 527–529.
54. Age-Specific Trends From 2000–2011 in All-Cause and Cause-Specific Mortality in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study of More Than One

- Million People / J.L. Harding, J.E. Shaw, A. Peeters [et al.] // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, N 6. — P. 1018–1026.
55. Role of Oxidative Stress and Reduced Endogenous Hydrogen Sulfide in Diabetic Nephropathy / L.A. Hussain, F.U. Ahmad, K. Furwa, A. Madni // Drug Des Devel Ther. — 2021. — Vol. 15. — P. 1031–1043.
56. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. — 9th edition. — 2019. — Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/idf-guide-for-epidemiology-studies>.
57. MicroRNAs in Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy / H. Ishii, S. Kaneko, K. Yanai [et al.] // Front Genet. — 2020. — Vol. 11. — P. 993.
58. Jandeleit-Dahm, K. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system / K. Jandeleit-Dahm, M.E. Cooper // Endocrinol Metab Clin North Am. — 2006. — Vol. 35, N 3. — P. 469–490.
59. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress / J.C. Jha, C. Banal, B.S. Chow [et al.] // Antioxid Redox Signal. — 2016. — Vol. 25, N 12. — P. 657–684.
60. Hyperoside reduces albuminuria in diabetic nephropathy at the early stage through ameliorating renal damage and podocyte injury / J. Zhang, H. Fu, Y. Xu [et al.] // J Nat Med. — 2016. — Vol. 70, N 4. — P. 740–748.
61. Lassén, E. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction / E. Lassén, I.S. Daehn // Int J Mol Sci. — 2020. — Vol. 21, N 24. — P. 9456.
62. Leehey, D.J. Angiotensin II and Its Receptors in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy [Электронный ресурс] / D.J. Leehey, A.K. Singh, R. Singh // The Diabetic Kidney. Contemporary Diabetes / P. Cortes, C.E. Mogensen (eds). — Humana Press, 2006. — Режим доступа: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-153-6_1.

63. Relationship between urinary sodium excretion and serum aldosterone in patients with diabetes in the presence and absence of modifiers of the renin–angiotensin–aldosterone system / R. Libianto, G. Jerums, Q. Lam [et al.] // Clinical Science. — 2014. — Vol. 126. — P. 147–154
64. Low plasma aldosterone despite normal plasma renin activity in uncomplicated type 1 diabetes mellitus: effects of RAAS stimulation / P.T. Luik, M.N. Kerstens, K. Hoogenberg [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. — 2003. — Vol. 33. — P. 787–793.
65. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes / M. Ma, X. Wan, M. Gao [et al.] // Aging (Albany NY). — 2020. — Vol. 12, N 7. — P. 5858–5877.
66. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes / M.L. Marcovecchio, S.T. Chiesa, S. Bond [et al.] // N Engl J Med. — 2017. — Vol. 377, N 18. — P. 1733–1745.
67. Therapeutic Renin Inhibition in Diabetic Nephropathy-A Review of the Physiological Evidence / B.D. Massolini, S.S.G. Contieri, G.S. Lazarini [et al.] // Front Physiol. — 2020. — Vol. 11. — P. 190.
68. McCrimmon, RJ. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes / R.J. McCrimmon, R.R. Henry // Diabetologia. — 2018. — Vol. 61, N 10. — P. 2126–2133.
69. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension / E. Mendoza-Torres, A. Oyarzún, D. Mondaca-Ruff [et al.] // Ther Adv Cardiovasc Dis. — 2015. — Vol. 9, N 4. — P. 217–237.

70. The Inflammasome in Chronic Complications of Diabetes and Related Metabolic Disorders / S. Menini, C. Iacobini, M. Vitale, G. Pugliese // Cells. — 2020. — Vol. 9, N 8. — P. 1812.
71. A Contemporary Estimate of Total Mortality and Cardiovascular Disease Risk in Young Adults With Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study / R.G. Miller, H.D. Mahajan, T. Costacou [et al.] // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, N 12. — P. 2296–2303.
72. 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 Nephrol. — 2020. — Vol. 21, N 1. — P. 285.
73. Diabetic nephropathy: What does the future hold? / R.M. Montero, A. Covic, L. Gnudi, D. Goldsmith // Int Urol Nephrol. — 2016. — Vol. 48, N 1. — P. 99–113.
74. Regulation of Monocytes/Macrophages by the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy: State of the Art and Results of a Pilot Study / C. Moratal, A. Laurain, M. Naïmi [et al.] // Int J Mol Sci. — 2021. — Vol. 22, N 11. — P. 6009.
75. Papadopoulou-Marketou, N. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis [Электронный ресурс] / N. Papadopoulou-Marketou, G.P. Chrousos, C. Kanakak-Gantenbein // Diabetes Metab Res Rev. — 2017. — Vol. 33, N 2. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2841>.
76. Expression of SHP-1 induced by hyperglycemia prevents insulin actions in podocytes / N. Drapeau, F. Lizotte, B. Denhez [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. — 2013. — Vol. 304. — P. E1188–E1198.

77. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update / N. Bhattacharjee, S. Barma, N. Konwar [et al.] // European Journal of Pharmacology. — 2016. — Vol. 791. — P. 8–24.
78. Nishiyama, A. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney / A. Nishiyama, H. Kobori // Clin Exp Nephrol. — 2018. — Vol. 22, N 6. — P. 1231–1239.
79. Association Between Routine Nephropathy Monitoring and Subsequent Change in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes Mellitus: A Japanese Non-Elderly Cohort Study / S. Ono, Y. Ono, D. Koide, H. Yasunaga // J Epidemiol. — 2020. — Vol. 30, N 8. — P. 326–331.
80. Oppelaar, J.J. Body Fluid-Independent Effects of Dietary Salt Consumption in Chronic Kidney Disease / J.J. Oppelaar, L. Vogt // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, N 11. — P. 2779.
81. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? / T.J. Orchard, Y.F. Chang, R.E. Ferrell [et al.] // Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 963–970.
82. Patel, D.M. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease / D.M. Patel, M. Bose, M.E. Cooper // Int J Mol Sci. — 2020. — Vol. 21, N 6. — P. 2218.
83. Underwood, P.C. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans / P.C. Underwood, G.K. Adler // Curr Hypertens Rep. — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 59–70.
84. Transactivation of RAGE mediates angiotensin-induced inflammation and atherogenesis / R.J. Pickering, C. Tikellis, C.J. Rosado [et al.] // J Clin Invest. — 2019. — Vol. 129, N 1. — P. 406–421.

85. Muniyappa, R. Metabolic Actions of Angiotensin II and Insulin: A Microvascular Endothelial Balancing Act / R. Muniyappa, S. Yavuz // Mol Cell Endocrinol. — 2013. — Vol. 378, N 0. — P. 59–69.
86. Nephroprotective Effects of Metformin in Diabetic Nephropathy / S. Ravindran, V. Kuruvilla, K. Wilbur, S. Munusamy // J Cell Physiol. — 2017. — Vol. 232, N 4. — P. 731–742.
87. The renin-angiotensin system and diabetes: an update / A.Jr. Ribeiro-Oliveira, A.I. Nogueira, R.M. Pereira [et al.] // Vasc Health Risk Manag. — 2008. — Vol. 4, N 4. — P. 787–803.
88. Saif, A. Urinary α_1 -microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes / A. Saif, N. Soliman // J Diabetes. — 2017. — Vol. 9, N 1. — P. 61–64.
89. Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes / T. Saito, M. Urushihara, Y. Kotani [et al.] // Am J Med Sci. — 2009. — Vol. 338, N 6. — P. 478–480.
90. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7) / R.A.S. Santos, W.O. Sampaio, A.C. Alzamora [et al.] // Physiol Rev. — 2018. — Vol. 98, N 1. — P. 505–553.
91. Urinary angiotensinogen excretion is associated with blood pressure in obese young adults / E. Sato, T. Mori, M. Satoh [et al.] // Clin Exp Hypertens. — 2016. — Vol. 38, N 2. — P. 203–208.
92. Epigenetics and Inflammation in Diabetic Nephropathy / B.Y. Shao, S.F. Zhang, H.D. Li [et al.] // Front Physiol. — 2021. — Vol. 12. — P. 649587.
93. Schernthaner, G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008 / G. Schernthaner // Nephrol Dial Transplant. — 2009. — Vol. 24, N 2. — P. 396–399.

94. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy: the role of aldosterone / K.J. Schjoedt, P. Jacobsen, K. Rossing [et al.] // Horm Metab Res. — 2005. — Vol. 37, Suppl 1. — P. 4–8.
95. Urinary biomarker N-acetyl- β -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy [Электронный ресурс] / G. Sheira, N. Noreldin, A. Tamer, M. Saad // J Diabetes Metab Disord. — 2015. — Vol. 14, N 4. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0133-6>.
96. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management / A.G. Sousa, J.V. Cabral, W.B. El-Feghaly [et al.] // World J Diabetes. — 2016. — Vol. 7, N 5. — P. 101–111.
97. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy / T.W. Tervaert, A. L. Mooyaart, K. Amann [et al] // J Am Soc Nephrol. — 2010. — Vol. 21, N 4. — P. 556–563.
98. Widening of foot processes in normoalbuminuric adolescents with type 1 diabetes / T.B. Torbjörnsdotter, N.E.S.S. Perrin, G.A. Jaremko, U.B. Berg // Pediatr Nephrol. — 2005. — Vol. 20. — P. 750–758.
99. Tziastoudi, M. The genetic map of diabetic nephropathy: evidence from a systematic review and meta-analysis of genetic association studies / M. Tziastoudi, I. Stefanidis, E. Zintzaras // Clin Kidney J. — 2020. — Vol. 13, N 5. — P. 768–781.
100. The relationship between active renin concentration and plasma renin activity in Type 1 diabetes / J. Valabhji, J. Donovan, P.A. Kyd [et al.] // Diabet Med. — 2001. — Vol. 18, N 6. — P. 451–458.
101. Van Raalte, D.H. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes / D.H. Van Raalte,

P. Bjornstad // *Nephrol Dial Transplant.* — 2020. — Vol. 35, Suppl 1. — P. i24-i32.

102. Genetic factors in the development of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus / O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, N.O. Lebedeva [et al.] // *Russian journal of genetics.* — 2017. — Vol. 53, N 4. — P. 420–432.
103. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy / H.N. Vodošek, S. Bevc, R. Ekart, R. Hojs // *Antioxidants (Basel).* — 2020. — Vol. 9, N 10. — P. 925.
104. Vallon, V. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early [corrected] type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view / V. Vallon, R.C. Blantz, S. Thomson // *J Am Soc Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 2. — P. 530–537.
105. High glucose augments angiotensinogen in human renal proximal tubular cells through hepatocyte nuclear factor-5 / J. Wang, Y. Shibayama, H. Kobori [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, N 10. — P. e0185600.
106. Warren, A.M. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies / A.M. Warren, S.T. Knudsen, M.E. Cooper // *Expert Opin Ther Targets.* — 2019. — Vol. 23, N 7. — P. 579–591.
107. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia [Электронный ресурс]. — WHO/IDF, Report, 2007. — Режим доступа: https://www.who.int/diabetes/publications/Definition_and_diagnosis_of_diabetes_new.pdf
108. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease / J. Wysocki, A. Goodling, M. Burgaya [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* — 2017. — Vol. 313, N 2. — P. F487-F494.
109. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in

- diabetes / M. Ye, J. Wysocki, J. William [et al.] // J Am Soc Nephrol. — 2006. — Vol. 17, N 11. — P. 3067–3075.
110. Identification of Potential Serum Metabolic Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: A Widely Targeted Metabolomics Study / H. Zhang, J.J. Zuo, S.S. Dong [et al.] // J Diabetes Res. — 2020. — Vol. 2020. — P. 3049098.
111. Research Progress on the Pathological Mechanisms of Podocytes in Diabetic Nephropathy / L. Zhang, Z. Wen, L. Han [et al.] // J Diabetes Res. — 2020. — Vol. 2020. — P. 7504798.
112. Zheng, W. Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective / W. Zheng, J. Guo, Z.S. Liu // Clin Epigenetics. — 2021. — Vol. 13, N 1. — P. 87.
113. Zhou, L. Wnt/β-catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease / L. Zhou, Y. Liu // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2016. — Vol. 25, N 2. — P. 100–106.
114. Carlamaria, Z. Diabetic Nephropathy: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets [Электронный ресурс] / Z. Carlamaria, X. Christodoulos, D. Macconi // Front Pharmacol. — 2020. — Vol. 11. — Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586892>.
115. Zubair, I. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy / I. Zubair, J.T. Chaiban, A. Krikorian // Rev Endocr Metab Disord. — 2017. — Vol. 18, N 1. — P. 21–28.