

КУЦЕНКО Людмила Васильевна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2020

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

Научный руководитель –	Зорин Игорь Владимирович , доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии
Научный консультант –	Вялкова Альбина Александровна , доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии
Официальные оппоненты:	Болотова Нина Викторовна , доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии; Малиевский Олег Артурович , доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии
Ведущая организация –	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2020 года в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр-т Карла Маркса, 165Б.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «СамГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171С, а также на сайте: <https://www.samsmu.ru/edu/library/>

Автореферат разослан « » 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

В. А. Жирнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. С ростом частоты эндокринных заболеваний в детской популяции возрастает формирование поражений органов-мишеней, чаще – почек. У значительной части детей с эндокринопатиями патология почек диагностируется несвоевременно, что негативно влияет на течение и прогрессирование заболевания [Малиевский О. А., 2013; Петеркова В. А., 2018; Болотова Н. В., 2018; Шестакова М. В., 2019; Вялкова А. А., 2010, 2019; Савенкова Н. Д., 2012, 2019].

Установлено, что ожирение, сахарный диабет и формирующаяся при этих заболеваниях артериальная гипертензия являются «метаболической триадой» развития соматических заболеваний с поражением почек [Тюзиков И. А., Иванов А. П., 2011; Cheng H. T., Huang J. W., Chiang C. K. et al., 2012].

Изучение патогенетических факторов и метаболических нарушений при формировании вторичных нефропатий позволит не только диагностировать доклиническую стадию заболевания, но и своевременно проводить превентивные мероприятия. Поэтому поиск критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при эндокринной патологии у детей остается актуальным на современном этапе.

Вместе с тем современные скрининговые тесты позволяют выявлять патологию почек чаще на стадии микроальбуминурии, тогда как начальные структурные и функциональные нарушения почек развиваются задолго до повышения экскреции альбумина [Дедов И. И., Шестакова М. В., 2009].

Установлено, что ключевым звеном в патогенезе микрососудистых изменений при вторичных нефропатиях у детей с эндокринными заболеваниями является эндотелиальная дисфункция, которая развивается задолго до формирования структурных изменений в почках [Сивцева Е. А., 2013; Кудрякова А. С., 2013].

В последние годы в литературе широко обсуждается роль дисфункции эндотелиальных клеток при повреждении почек у детей с СД, ожирением, метаболическим синдромом, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы как раннего признака ренального повреждения, коррелирующих с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления [Курумова К. О., 2010; Khamaisi M., Scrijvers B. F. et al., 2003; Yang Y. B. et al., 2007].

Вместе с тем в литературе недостаточно научных данных о клинической роли эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с эндокринными заболеваниями.

Степень разработанности темы. Профилактика вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей будет более эффективной при своевременной диагностике ренальной патологии на ранних стадиях ее формирования [Болотова Н. В., 2017; Furhman D. Y. et al., 2017; Вялкова А. А. с соавт., 2010, 2019].

Комплексная оценка клинико-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и их взаимосвязи с эндотелиальной дисфункцией при вторичных нефропатиях у детей позволит не только установить клини-

ческое значение этих факторов, но и разработать критерии диагностики ренального поражения.

В отечественной литературе нам не встретилось работ по сравнительному исследованию функционального состояния сосудистого эндотелия, показателей провоспалительных, противовоспалительных, тромбоцитарных цитокинов и факторов роста в крови и моче у детей с нефропатиями при эндокринных заболеваниях, поэтому необходимо дальнейшее изучение этих факторов для выявления маркеров поражения почек и разработки алгоритма их диагностики, что будет способствовать оптимизации диагностики вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей.

Цель исследования: для оптимизации диагностики вторичных нефропатий у детей с эндокринными заболеваниями исследовать функциональное состояние сосудистого эндотелия, показателей провоспалительных, тромбоцитарных цитокинов и факторов роста в крови и моче.

Задачи исследования:

1. Оценить структуру поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей.
2. Определить особенности клинико-параклинических, лабораторных, структурных и функциональных показателей почек, состояния внутривисочечной гемодинамики у детей с эндокринной патологией.
3. Оценить функциональное состояние сосудистого эндотелия, показателей провоспалительных, тромбоцитарных цитокинов и факторов роста в крови и моче у детей с нефропатиями при эндокринных заболеваниях.
4. Выявить маркеры поражения почек и разработать алгоритм диагностики нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей.

Научная новизна исследования. Впервые в результате региональной оценки структуры нефропатий получены новые данные о поражении почек при эндокринных заболеваниях у детей с сахарным диабетом 1 типа, ожирением, аутоиммунным тиреоидитом. Вторичные нефропатии у детей выявлялись в 36 %, по данным госпитализированных случаев. В структуре вторичных нефропатий у детей при СД 1 типа преобладали ТИБП с изолированным мочевым синдромом (43 %) и диабетическая нефропатия (27 %); при ожирении и АИТ – дизметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой (32 % и 41 %) и уратной (24 % и 33 %) кристаллурией.

Впервые у детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях по результатам комплексной оценки профиброгенных медиаторов и показателей функции эндотелия (фактор роста тромбоцитов (PDGF), эндотелин-1, гомоцистеин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1)) доказано, что изменение уровня профиброгенных медиаторов и показателей функции эндотелия (PDGF, эндотелин-1, гомоцистеин, NGAL, PAI-1) – это клинические предикторы вторичных нефропатий у детей с эндокринными заболеваниями.

Определены патогенетические факторы для выделения детей групп риска по формированию нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей и

установлены клинико-параклинические, функциональные особенности вторичных нефропатий.

Научно обоснованы и разработаны дополнительные патогенетические критерии диагностики вторичных нефропатий у детей при эндокринных заболеваниях с оценкой функции эндотелия, профиброгенных факторов роста.

На основании полученных данных установлены дополнительные маркеры поражения почек и разработан алгоритм диагностики вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях в детском возрасте.

Оформлены заявки на изобретения: «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей», «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей».

Теоретическая и практическая значимость работы. Установленные на основе оценки клинико-anamnestических, параклинических, метаболических и функциональных показателей критерии позволят выделить группы детей высокого риска по формированию нефропатий при эндокринных заболеваниях. Выявленные патогенетические факторы с оценкой функции эндотелия (эндотелина-1, гомоцистеина, NGAL), уровня профиброгенных факторов роста (PDGF), факторов эндотелий-зависимого звена гемостаза (PAI-1) в сочетании с клинико-параклиническими, структурно-функциональными показателями почек позволили научно обосновать маркеры повреждения почек и дополнительные патогенетические критерии диагностики вторичных нефропатий у детей при эндокринных заболеваниях, способствующие проведению своевременных превентивных мероприятий для профилактики нефропатий.

Научно доказанная взаимосвязь между уровнем профиброгенных факторов роста (PDGF), показателями дисфункции эндотелия (эндотелина-1, гомоцистеина, NGAL), факторов эндотелий-зависимого звена гемостаза (PAI-1) и клинико-параклиническими, структурно-функциональными показателями почек позволила разработать алгоритм диагностики вторичных нефропатий у детей при эндокринных заболеваниях, который может быть использован педиатрами и детскими эндокринологами при наблюдении данных пациентов.

Результаты комплексного обследования детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях использованы при подготовке информационно-методического письма «Диагностика вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей» (Оренбург, 2020).

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины. В работе применены комплексные клинико-anamnestические, современные параклинические, функциональные, метаболические, иммунологические методы. Используются адекватные методики статистического и математического анализа.

Исследование проведено за период 2008–2018 гг. Ретроспективно изучено 1500 историй болезни детей с эндокринопатиями. Проспективно автором обследованы 150 пациентов, из них 60 детей со вторичными нефропатиями при эндо-

кринных заболеваниях (при СД 1 типа, n = 25; ЭКО, n = 20; АИТ, n = 15), 60 детей с эндокринопатиями без поражения почек и 30 детей контрольной группы.

Научное исследование основано на изучении и обобщении существующих научных данных по выявлению патологии почек у пациентов с эндокринопатиями.

Положения, выносимые на защиту:

1. В структуре вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей с СД 1 типа преобладали ТИБП с изолированным мочевым синдромом (43 %) и диабетическая нефропатия (27 %); у детей с ожирением и АИТ – дизметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой (32 % и 41 %) и уратной (24 % и 33 %) кристаллурией.

2. Клинико-параклинические, структурно-функциональные показатели почек у детей с эндокринными заболеваниями взаимосвязаны с нарушениями липидного и углеводного обменов, функциональным состоянием эндотелия и цитокиновым статусом: повышением профиброгенных факторов роста (PDGF), уровня показателей дисфункции эндотелия (эндотелина-1, гомоцистеина, NGAL) и факторов гемостаза (PAI-1).

3. Разработанный комплексный подход к ранней диагностике поражения почек у детей с эндокринопатиями на основе использования клинико-параклинических, структурно-функциональных маркеров ранней диагностики вторичных нефропатий с оценкой клинико-параклинических предикторов, включающих концентрацию профиброгенных факторов роста (PDGF), параметров дисфункции эндотелия (эндотелина-1, гомоцистеина, NGAL) и факторов гемостаза (PAI-1), позволяет оптимизировать диагностику вторичных нефропатий у детей с эндокринными заболеваниями.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Комиссия по проверке первичного материала по диссертационной работе пришла к заключению, что все представленные документы достоверны и оформлены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах исследования. Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработке полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины. Текст диссертации написан лично автором.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы апробированы и доложены на симпозиуме молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия будущего: Инновационные технологии диагностики, профилактики и лечения в педиатрии. Школьная и университетская медицина» 6–7 октября, 2017 г. (г. Оренбург); на Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург (2018, 2019, 2020 гг.); на XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 23–25 октября 2018 г. (г. Москва); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения–

2019» «Молодые ученые – научные исследования и инновации», 10 октября 2019 г. (г. Самара). Основные положения диссертации обсуждены на заседании проблемной комиссии по специальности «Педиатрия» и совместного заседания коллективов кафедр факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, детских болезней, педиатрии ИПО, детской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России от 31 августа 2020 года.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного комплексного обследования детей с эндокринными заболеваниями и вторичным поражением почек при эндокринопатиях используются в лечебной работе детского регионального научно-диагностического нефрологического центра: нефрологического отделения и нефрологического кабинета ГАУЗ «ГКБ № 6», ГАУЗ «ДГКБ», ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга; эндокринологического отделения ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, клинических ординаторов, врачей-нефрологов и врачей – детских эндокринологов на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в проведении ретроспективного анализа историй болезни пациентов с эндокринными заболеваниями за 2008–2018 гг.; проспективном наблюдении и обследовании детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях; анализе полученных результатов и их статистической обработке.

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы (планирование и проведение исследований по всем разделам диссертации). Выполнено лично автором: анкетирование; выкопировка данных из медицинской документации; сбор катamnестических сведений; полное клиническое обследование детей с сахарным диабетом 1 типа, ожирением и аутоиммунным тиреоидитом; взятие материала для лабораторной диагностики; статистическая обработка и анализ результатов исследования; оформление диссертации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой кафедры факультетской педиатрии «Комплексное влияние факторов риска на формирование и прогрессирование хронической болезни почек у детей Оренбургского региона» (регистрационный номер АААА-А17-117112870199-1).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки), а именно п. 5 (Клиника, диагностика и лечение наследственных и врожденных болезней), п. 6 (Внутренние болезни у детей).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 6 в научных рецензируемых журналах из Перечня ВАК РФ и 2 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Google Scholar, Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 2 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 257 источников литературы, в том числе 109 работ отечественных и 148 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 20 рисунками (графики), 1 схемой, содержит 40 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящее исследование выполнено на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ А. А. Вялкова), на базе ГАУЗ «ОДКБ» (главный врач – д. м. н. С. Б. Чолоян), специальные методы исследования проводились на базе клинко-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (заведующий – В. А. Царева).

Характеристика обследованных пациентов. В соответствии с поставленной целью и задачами настоящее исследование проведено за десятилетний период (2008–2018 гг.).

Исследование выполнено в 3 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 1500 историй болезни детей с эндокринными заболеваниями в возрасте от 3 до 17 лет.

Основную группу составили 60 пациентов со вторичным поражением почек при эндокринопатиях (СД 1 типа (n = 25), ЭКО (n = 20), АИТ (n = 15, из них 5 с эутиреозом, 10 с субклиническим гипотиреозом) и дети с эндокринопатиями без поражения почек (n = 60). Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей того же возраста. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн 1-го этапа исследования

Диагноз сахарного диабета 1 типа ставился в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, 1999). Диагноз диабетической нефропатии ставился в соответствии с классификацией, разработанной С. Е. Mogensen (1983).

Диагноз ожирения ставился по данным стандартных отклонений индекса массы тела. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: *индекс массы тела (ИМТ) = масса тела в кг / (длина тела в м)²* с последующим использованием стандартных центильных шкал, разработанных National Center for Health in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000): SDS ИМТ 2,0–2,5 – I степень, 2,6–3,0 – II, 3,1–3,9 – III, $\geq 4,0$ – морбидное ожирение.

Диагноз АИТ ставился согласно Клиническим рекомендациям российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей [Мартынова М. И. с соавт., 2003] и Федеральным клиническим рекомендациям (протоколам) по ведению детей с эндокринными заболеваниями [Дедов И. И., Петеркова В. А., 2014].

Диагноз вторичного поражения почек устанавливался на основании комплекса данных с учетом анамнеза (форма 112/у), выписки из историй болезни об отсутствии первичного поражения почек и критериев нефропатий согласно Протоколам диагностики и лечения заболеваний органов мочевой системы у детей [Вялкова А. А. с соавт., 2008, 2010].

На втором этапе проведена оценка клинико-параклинических показателей почек, состояния внутривисцеральной гемодинамики при различных вариантах нефропатий у детей с эндокринными заболеваниями (Рисунок 2).

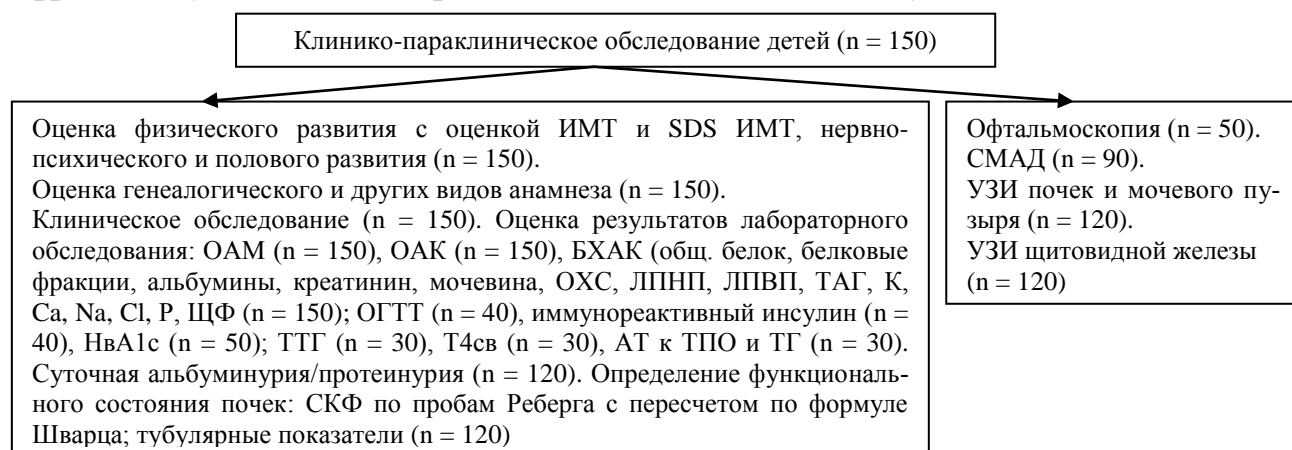


Рисунок 2 – Дизайн 2-го этапа исследования

Критериями включения детей в основную группу являлись наличие у ребенка вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях (СД 1 типа, ожирение, АИТ), а также: добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании; возраст пациентов от 3 до 17 лет; отсутствие первичного заболевания почек. Критериями исключения являлись: отказ родителей от участия в клиническом испытании; наличие у ребенка первичного острого или хронического заболевания почек.

На третьем этапе исследования у детей с эндокринопатиями и вторичным поражением почек при эндокринных заболеваниях определена концентрация показателей функции эндотелия в моче и крови, оценена их клиническая значимость и взаимосвязь с клинико-параклиническими показателями поражения почек, разработан алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринопатиях у детей (Рисунок 3).

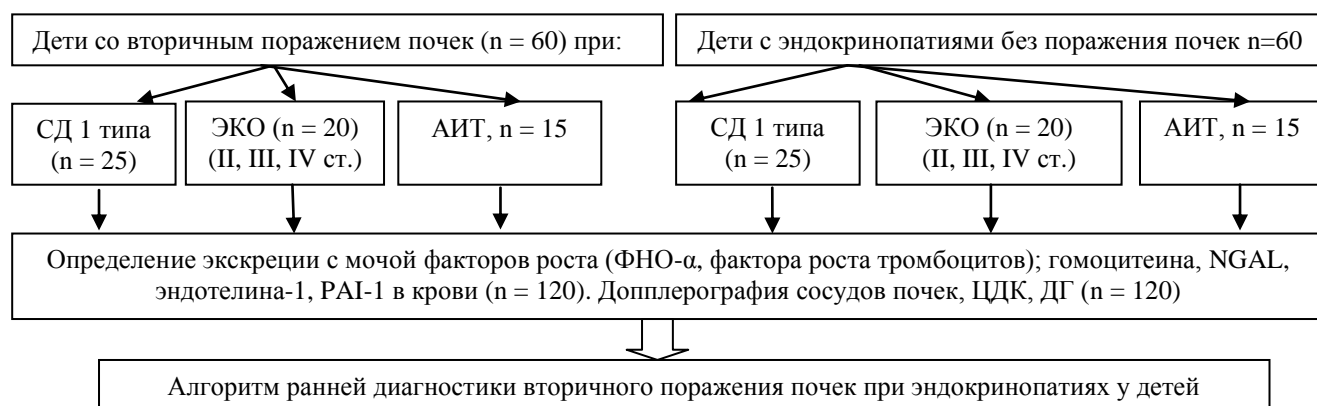


Рисунок 3 – Дизайн 3-го этапа исследования

Методы обследования. Обследование детей проведено по стандартам оказания медицинской помощи детям с эндокринными заболеваниями и вторичным поражением почек при эндокринных заболеваниях (Приказ Минздрава России от 09.11.12 № 707н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете»; Приказ Минздрава России от 07.11.12 № 677н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при ожирении»; Приказ Минздрава России от 09.11.12 № 859н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первичном гипотиреозе») в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (протоколами) по ведению детей с эндокринными заболеваниями [под редакцией Дедова И. И. и Петерковой В. А., 2014], Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом [Шестакова М. В. с соавт., 2015].

Осуществлен комплекс клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и функциональных исследований.

Детям с ожирением состояние углеводного обмена оценивали с учетом рекомендаций ВОЗ, определяя уровень глюкозы натощак с применением двухчасового стандартного перорального глюкозо-толерантного теста. В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли иммунореактивный инсулин с помощью наборов фирмы DRG Daignostics (США). Наличие инсулинорезистентности оценивали по соотношению уровней глюкозы и базальной инсулинемии натощак; рассчитывался индекс Нома. Индекс Нома более 3,5 – признак инсулинорезистентности [Бокова Т. А., 2013].

Функциональное состояние почек и мониторинг этих показателей оценивали по комплексу параметров: величине СКФ; канальцевой реабсорбции (клиренс

эндогенного креатинина по пробе Реберга, формуле Schwartz); уровню мочевины и креатинина в сыворотке крови и моче, калия, натрия в сыворотке крови, а также комплексу показателей функции канальцевого аппарата почек на основании уровня титруемых кислот, аммиака, концентрационной способности почек (по пробе Зимницкого), скрининг-методу на наличие фосфатурии, гипераминоацидурии, микроальбуминурии.

Формула расчета СКФ по Schwartz (Schwartz, 1976, 1987) у детей с 0 лет до 12 лет (Таблица 1):

$$СКФ = \text{длина тела (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$$

Таблица 1 – Значение К-коэффициента для формулы Schwartz

Возраст детей (годы)	Креатинин в крови	
	мг/дл	мкмоль/л
Дети от 2 до 12 лет	0,55	48,6
Девочки 13–21	0,55	48,6
Мальчики 13–21	0,70	61,9

Примечания: 1) Schwartz G. J., Haycock G. B., Edelmann C. M., Spitzer A. A. Simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine // *Pediatrics*. 1976. Vol. 58–2. P. 259–263; 2) Schwartz G. J., Brion L. P., Spitzer A. A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent // *Pediatr Clin North Am*. 1987. Vol. 34–3. P. 571–590.

Оценка внутривисочечной гемодинамики проведена методом ультразвукового исследования почек в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием (ЦДК) и доплерографией (ДГ) почечных сосудов. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: V_s – максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/с; V_d – конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/с; индекс Stuart (систола-диастолическое соотношение); R_i – индекс резистентности; P_i – пульсационный индекс [Ольхова Е. Б., 2004].

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления с оценкой: среднего значения АД: систолического (САД), диастолического (ДАД), индекса времени (ИБ); суточного индекса (СИ) [Леонтьева И. В., 2002, Soergel M. S., Kirschstein M., Busch C., 1997].

Всем детям проводилось определение в моче факторов роста: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL); в сыворотке – маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), гомоцистеина (ГЦ).

Для количественного исследования указанных биомаркеров в крови и моче использовались наборы для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp. (США)). Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), statbuil.exe, statfall.exe путем вычисления

средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод [Гланц С., 1998; Зворыгин И. А., 2006; Rosher B. A., 1982] и непараметрический ранговый метод [Гублер Е. В., 1978; Siegel S., 1956]. Для оценки клинической значимости изучаемого признака нами использованы показатели относительного и абсолютного риска [Гублер Е. В., 1978].

Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): $r < 0,1$ – связь отсутствует; $0,1 < r < 0,3$ – слабая степень связи; $0,3 < r < 0,7$ – умеренная степень связи; $0,7 < r < 1,0$ – сильная степень связи [Гланц С., 1998]. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t – критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна – Уитни [Гланц С., 1998].

Для выявления факторов, характеризующих связь между группами признаков и сокращения числа анализируемых переменных, использовался факторный анализ [Чепасов В. И., Харченко Д. А., 2004]. Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных был применен метод регрессионного анализа [Гланц С., 1998].

Собственные результаты

Ретроспективное исследование. По результатам ретроспективного анализа историй болезни 1500 детей с эндокринными заболеваниями определена структура вторичных заболеваний почек у детей с эндокринопатиями по данным госпитализируемых случаев за 2008–2018 гг.

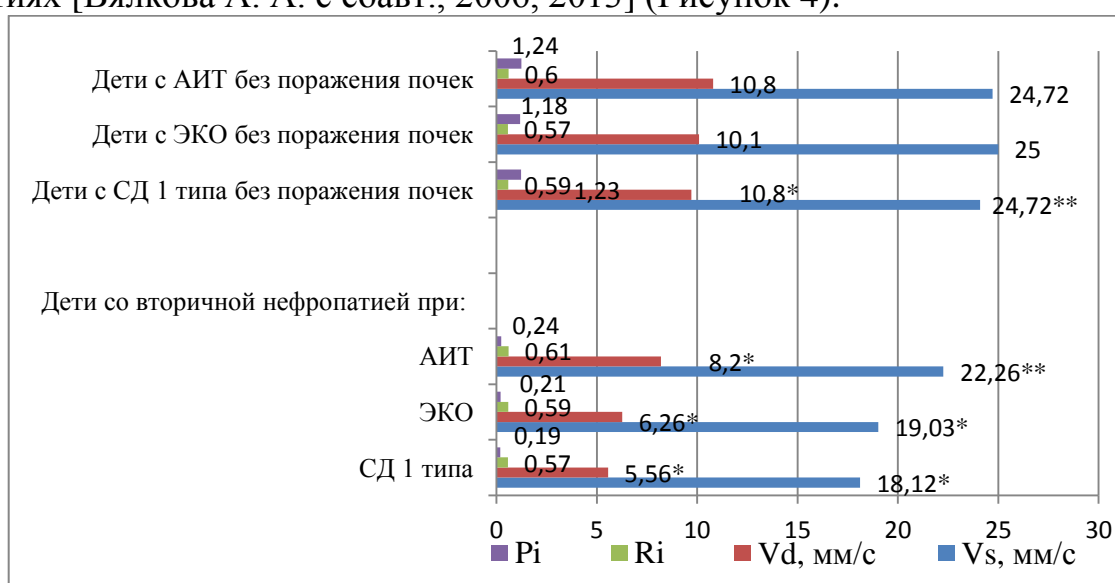
Вторичные нефропатии у детей выявлялись в 36 % случаев. В структуре вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей с СД 1 типа преобладали ТИБП с изолированным мочевым синдромом (43 %) и диабетическая нефропатия (27 %); реже (21 %) – дизметаболические нефропатии оксалатно-кальциевого и уратного типа; у 9 % детей с сахарным диабетом 1 типа выявлены ВПР ОМС, чаще (98 %) – осложненных ИМС. В структуре заболеваний почек у детей с ожирением преобладали дизметаболические нефропатии (56 %) оксалатно-кальциевого (32 %) и уратного (24 %) типа; реже встречалась ИМС (41 %) и ВПР ОМС (гидронефроз 1-й степени, неполное удвоение почки) – 3 %. Тогда как у детей с АИТ выявлены дизметаболические нефропатии (100 %) оксалатно-кальциевого (64 %) и уратного (36 %) типа.

Проспективное исследование. Комплексный анализ клинико-параклинических, структурно-функциональных показателей почек и состояния внутривисочечной гемодинамики у детей с эндокринной патологией (СД 1 типа, ЭКО, АИТ) выявил различия этих параметров в группе детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях по сравнению с детьми с эндокринопатиями без поражения почек ($p < 0,05$). Так, по данным УЗИ у 100 % детей с ТИБП и диабетической нефропатией при СД 1 типа выявлены изменения структурного состояния почек по эхографическим показателям: повышение эхогенности паренхимы (97 % и 89 %), нарушение дифференцировки коркового и мозгового слоев (89 % и 92 %), утолщение стенок чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) (97 % и 91 %).

У детей со вторичными нефропатиями при ЭКО изменения структурного состояния почек по данным эхографических показателей выявлены у 100 % детей в виде повышения эхогенности паренхимы почек (85 %), утолщения стенок ЧЛС (79 %), нарушения дифференцировки коркового и мозгового слоев (94 %).

У детей со вторичными нефропатиями при АИТ и у детей с эндокринопатиями без поражения почек по данным УЗИ изменений структурного состояния почек по эхографическим показателям не выявлено ($p < 0,05$).

При оценке параметров внутривисочечной гемодинамики установлено, что средний показатель систолической (V_s) и средний показатель диастолической (V_d) скорости кровотока в группе пациентов со вторичным поражением почек при эндокринных заболеваниях достоверно ниже (при СД 1 типа – $18,12 \pm 0,44$ и $5,56 \pm 0,08$; при ЭКО – $19,03 \pm 0,3$ и $6,26 \pm 0,28$; при АИТ – $22,26 \pm 0,5$ и $8,2 \pm 0,2$ мм/с) по сравнению с детьми с эндокринопатиями без поражения почек ($24,1 \pm 0,3$ и $9,71 \pm 0,27$; $25,0 \pm 0,4$ и $10,1 \pm 0,22$; $24,72 \pm 0,46$ и $10,8 \pm 0,32$ мм/с соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что нарушение внутривисочечной гемодинамики является первой доклинической стадией поражения почек при эндокринопатиях [Вялкова А. А. с соавт., 2006, 2013] (Рисунок 4).



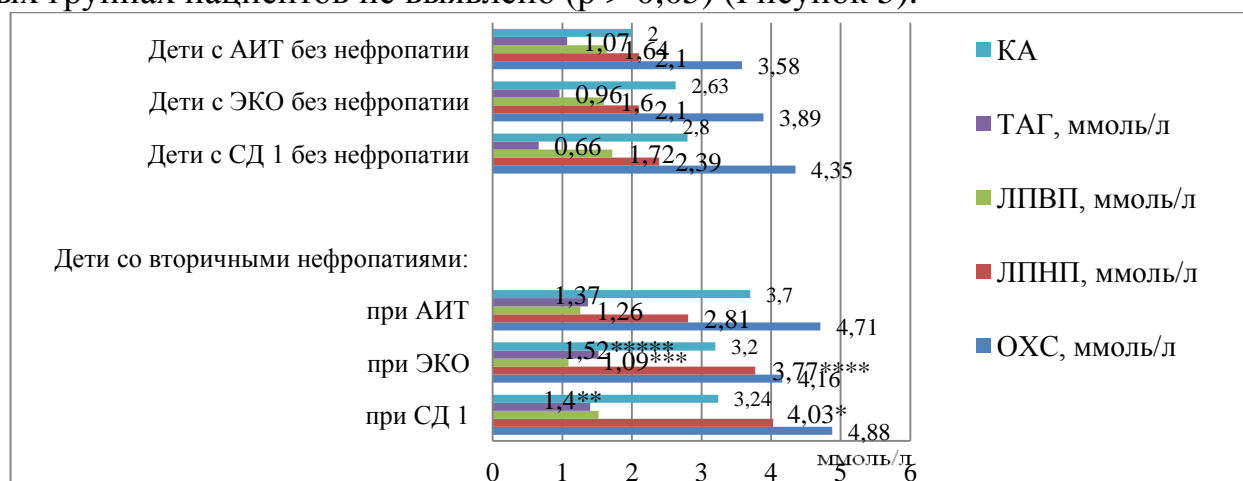
Статистически значимые различия при * – $p = 0,000000$; ** – $p = 0,001461$

Рисунок 4 – Характеристика показателей внутривисочечной гемодинамики у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях

В группе пациентов с эндокринопатиями без поражения почек статистически значимых отличий показателей внутрисердечной гемодинамики по сравнению с контрольной группой условно здоровых детей не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе уровня МАУ, липидного и углеводного обменов выявлены достоверные различия показателей в сравниваемых группах. Так, увеличение уровня МАУ, дислипидемия с повышением уровня, ХС ЛПНП, ТАГ в сочетании с нарушением углеводного обмена выявлены достоверно чаще у детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях по сравнению с пациентами с эндокринопатиями без поражения почек ($p < 0,05$).

Так, у детей с ДН при СД 1 типа уровень ХС ЛПНП и ТАГ был достоверно выше по сравнению с пациентами с СД 1 типа без поражения почек ($4,03 \pm 0,70$ и $1,4 \pm 0,18$ ммоль/л, $2,39 \pm 0,41$ и $0,66 \pm 0,28$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). В группе пациентов со вторичным поражением почек при ЭКО по сравнению с детьми с ЭКО без поражения почек выявлено достоверное повышение уровня ХС ЛПНП, ТАГ на фоне снижения уровня ХС ЛПВП ($3,77 \pm 0,28$, $1,52 \pm 0,16$ и $1,09 \pm 0,16$ ммоль/л; $2,10 \pm 0,53$, $0,96 \pm 0,14$ и $1,6 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,05$). Достоверных различий уровня ОХС и коэффициента атерогенности (КА) в сравниваемых группах пациентов не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 5).



Статистически значимые различия при * – $p = 0,048931$, ** – $p = 0,031054$, *** – $p = 0,015047$, **** – $p = 0,008366$, ***** – $p = 0,012247$

Рисунок 5 – Показатели липидного спектра крови у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях

У детей со вторичным поражением почек при АИТ и у пациентов с АИТ без поражения почек нарушений липидного спектра крови не выявлено ($p > 0,05$). Полученные данные позволяют рассматривать дислипидемию как патогенетический фактор, оказывающий прямое повреждающее действие на структуру почечной ткани и эндотелий сосудов почек при ожирении и СД 1 типа [Вялкова А. А. с соавт., 2017; Куценко Л. В., 2019].

При сравнительном анализе показателей углеводного обмена выявлены достоверные их различия в сравниваемых группах. Так, нарушение углеводного обмена выявляется достоверно чаще у детей со вторичными нефропатиями при эн-

докринных заболеваниях по сравнению с пациентами с эндокринопатиями без поражения почек ($p < 0,05$).

Декомпенсация углеводного обмена по показателю повышения концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) была диагностирована более чем у 90 % детей с ДН при СД 1 типа. Уровень HbA1c более 8 % диагностирован в 92 % случаев у детей с ДН при СД 1 типа, в то время как у детей с СД 1 типа без поражения почек декомпенсация углеводного обмена выявлена в 20 % случаев ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают значение гипергликемии у пациентов с СД 1 типа как одного из ведущих стартовых факторов формирования диабетической ангиопатии, в том числе ДН [Парфенова Е. В., 2012].

В группе пациентов со вторичным поражением почек при ЭКО нарушение толерантности к глюкозе диагностировано достоверно чаще (20 %) по сравнению с детьми с ЭКО без поражения почек (5 %) ($p < 0,05$), что подтверждает роль инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена как патогенетических предикторов повреждения почек при ожирении.

При оценке функционального состояния почек в сравниваемых группах пациентов установлено, что у всех (100 %) детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях, независимо от нозологии эндокринопатии, выявлена гиперфилтрация по показателю скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что одним из основных патогенетических факторов формирования поражения почек при эндокринопатиях является внутриклубочковая гиперфилтрация и гипертензия [Арutyонов Г. П., 2012].

Микроальбуминурия диагностирована достоверно чаще у детей (60 %) со вторичным поражением почек при эндокринопатиях: преимущественно при СД 1 типа (100 %, $n = 25$), реже – при ожирении (40 %, $n = 8$) и при АИТ (20 %, $n = 3$).

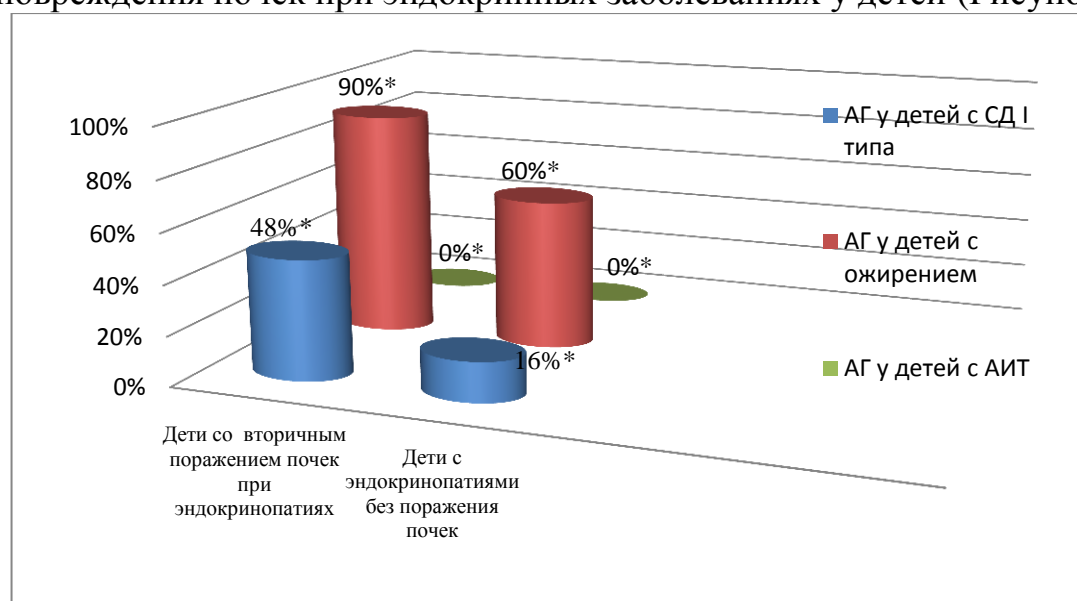
Полученные данные подтверждают роль МАУ как одного из ведущих патогенетических факторов в повреждении почек при СД 1 типа.

Согласно данным литературы, МАУ является маркером повреждения почек при ожирении. Следовательно, исследование мочи на МАУ можно рекомендовать для включения в стандарт обследования детей с ЭКО для диагностики вторичного поражения почек.

Тубулярная дисфункция выявлена у 100 % детей со вторичной патологией почек в виде: снижения экскреции аммиака (72 % при ДН, 20 % при ЭКО, 6,5 % при АИТ), гипераминоацидурии (48 % при ДН, 4 % при ЭКО), снижения уровня канальцевой реабсорбции (80 % при ДН, 15 % при ЭКО) и концентрационной функции (76 % при ДН, 15 % при ЭКО).

При проведении суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и при сопоставлении показателей систолического и диастолического артериального давления в сравниваемых группах детей выявлены достоверные различия частоты АГ ($p < 0,001$), которая достоверно чаще диагностирована в группе детей со вторичными нефропатиями при СД 1 типа (48 %) и ЭКО (90 %) по сравнению с детьми с эндокринопатиями без поражения почек (16 % и 60 % соответ-

ственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о роли АГ как патогенетического механизма повреждения почек при эндокринных заболеваниях у детей (Рисунок 6).



* – статистически значимые различия при $p < 0,001$

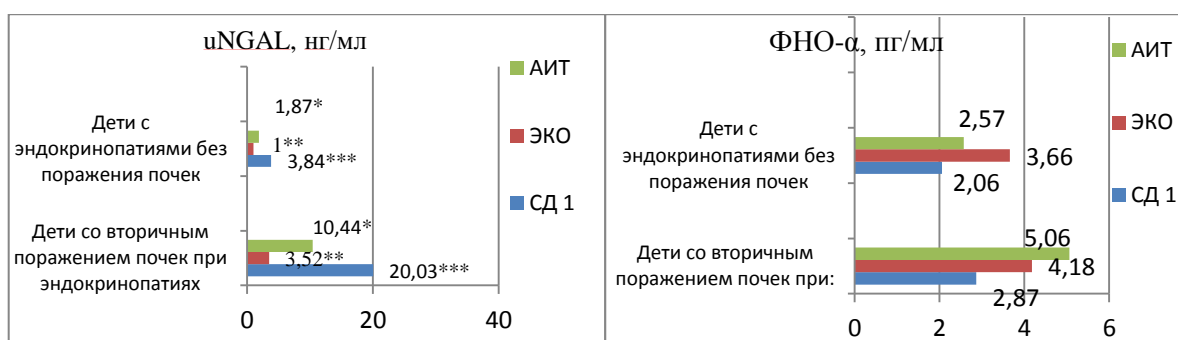
Рисунок 6 – Частота артериальной гипертензии у детей с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

У детей со вторичным поражением почек при АИТ и в группе пациентов с АИТ без поражения почек повышение АД диагностировано не было ($p > 0,05$). Таким образом, АГ является одним из ведущих патогенетических факторов поражения почек при ЭКО и СД 1 типа.

У детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях установлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня МАУ, ХС ЛПНП с показателями СКФ; обратная связь с показателями систолической (V_s) и диастолической (V_d) скорости кровотока. Так, у пациентов с СД 1 типа и ожирением увеличение уровня МАУ ассоциирует с повышением ХС ЛПНП, увеличением СКФ и снижением показателей V_s и V_d ($r = 0,86; 0,89; -0,74; -0,69; r = 0,81; 0,46; -0,79; -0,52$). Установленная взаимосвязь МАУ с атерогенным потенциалом сыворотки крови, изменением СКФ и снижением внутривисцерального кровотока позволяет рассматривать данные нарушения как предикторы почечного повреждения при эндокринопатиях у детей, потенцирующих нарушение функции эндотелия и выделение провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые способствуют прогрессированию нефросклероза [Бобкова И. Н. с соавт., 2005].

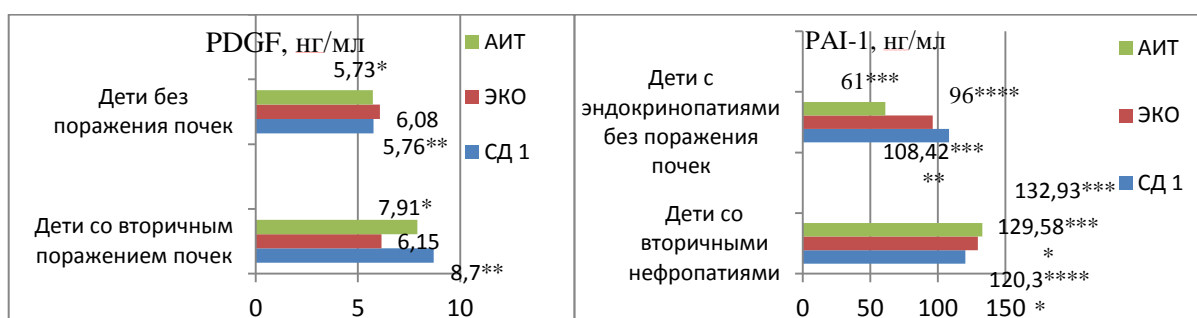
У детей с АИТ увеличение СКФ ассоциирует с нарастанием АУ и снижением параметров внутривисцерального кровотока (V_s, V_d) ($r = 0,61; -0,54; -0,43$), что подтверждает значение гиперфильтрации, МАУ и нарушения внутривисцеральной гемодинамики в повреждении почек при аутоиммунном процессе в щитовидной железе [Schmid C. et al., 2004].

При сравнительной оценке показателей дисфункции эндотелия выявлены достоверные различия показателей PDGF, эндотелина-1, ГЦ, NGAL, PAI-1 у пациентов сравниваемых групп ($p < 0,05$) (Рисунки 7, 8, 9).



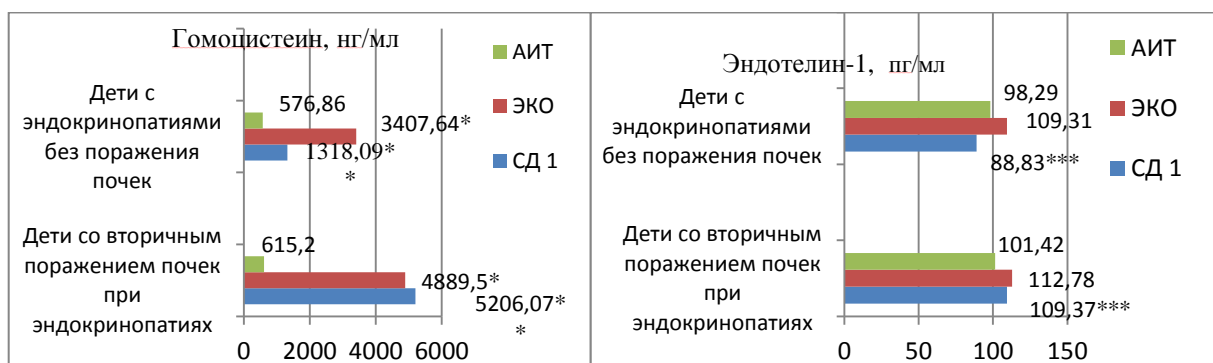
Статистически значимые различия * – $p = 0,037514$; ** – $p = 0,042776$; *** – $p = 0,01064$; **** – $p = 0,0038$; ***** – $p = 0,0323$

Рисунок 7 – Сравнительная характеристика уровня uNGAL, ФНО-α в моче у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях



Статистически значимые различия * – $p = 0,040202$; ** – $p = 0,043991$; *** – $p = 0,000000$; **** – $p = 0,004021$; ***** – $p = 0,035856$

Рисунок 8 – Сравнительная характеристика уровня PDGF, PAI-1 в крови у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях



Статистически значимые различия при* – $p = 0,019206$; ** – $p = 0,001868$;*** – $p = 0,025392$

Рисунок 9 – Сравнительная характеристика уровня ГЦ, ЭТ-1 в крови у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Установлено, что показатели NGAL, PDGF, PAI-1, ГЦ и ЭТ-1 у пациентов сравниваемых групп достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). При этом в группе пациентов со вторичным поражением почек при СД 1 типа отмечается достоверное повышение уровня NGAL ($20,03 \pm 5,92$ нг/мл), PDGF ($8,7 \pm 1,20$ нг/мл), PAI-1 ($120,3 \pm 3,6$), ГЦ ($5206,07 \pm 1393,36$ нг/мл), ЭТ-1 ($109,37 \pm 8,73$ пг/мл) по сравнению с детьми без поражения почек ($p < 0,05$). Достоверных отличий уровня ФНО-α у пациентов с СД 1 типа с поражением почек и без поражения почек не выявлено ($p > 0,05$).

У детей с ДН при СД 1 типа отмечается достоверное повышение уровня мочевого NGAL в зависимости от длительности СД ($p < 0,05$). Так, у детей с ДН при СД 1 типа при стаже болезни до 5 лет средней уровень мочевого NGAL составил 13,79 нг/мл, в то время как у детей с ДН при СД 1 типа с длительностью заболевания более 10 лет его уровень был 25,81 нг/мл.

У детей со вторичными нефропатиями при ЭКО выявлено достоверное повышение уровня NGAL ($3,52 \pm 1,20$ нг/мл), PAI-1 ($129,58 \pm 9,26$ нг/мл), ГЦ ($4889,5 \pm 437,4$ нг/мл) по сравнению с пациентами с ЭКО без поражения почек ($p < 0,05$). Достоверных отличий уровня ФНО- α , PDGF и ЭТ-1 в группе детей с ожирением со вторичным поражением почек и без поражения почек не выявлено ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают роль жировой ткани в продукции провоспалительных цитокинов, потенцирующих формирование почечного повреждения [Praga M., Morales E., 2010].

У детей со вторичным поражением почек при АИТ и у детей с АИТ без поражения почек отмечается достоверное повышение уровня эндотелина-1 по сравнению со здоровыми детьми ($98,29 \pm 6,83$ пг/мл, $101,1 \pm 8,34$ пг/мл и $26,8 \pm 3,7$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Установлено, что показатель NGAL в моче ($10,44 \pm 3,89$ нг/мл), уровень PDGF крови ($7,91 \pm 0,98$ нг/мл), PAI-1 ($132,93 \pm 6,80$ нг/мл) в группе пациентов со вторичным поражением почек при АИТ достоверно выше по сравнению с детьми без поражения почек ($p < 0,05$), подтверждающих, что повышение уровня эндотелина-1 в сочетании с повышением уровня NGAL, PAI-1 и PDGF является предикторами повреждения почек у детей с АИТ.

У пациентов со вторичным поражением почек при эндокринопатиях установлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня показателей дисфункции эндотелия с показателем СКФ. Так, у детей с СД 1 типа, ЭКО, АИТ увеличение показателя СКФ (гиперфилтрация) ассоциирует с повышением уровня NGAL, PDGF, ЭТ-1, PAI-1, ГЦ ($r = 0,64, 0,32, 0,60, 0,40, 0,45$; $r = 0,27, 0,36, 0,29, 0,37, 0,25$; $r = 0,22, 0,29, 0,24, 0,47, 0,43$).

При этом выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем альбуминурии и показателями дисфункции эндотелия. По мере нарастания АУ у пациентов с нефропатиями при СД 1 типа, ожирении и АИТ отмечается повышение уровней NGAL, PDGF, ЭТ-1, PAI-1, ГЦ ($r = 0,41, 0,53, 0,45, 0,41, 0,29$; $r = 0,27, 0,45, 0,34, 0,29, 0,41$; $r = 0,46, 0,84, 0,34, 0,46, 0,57$). Установленные взаимосвязи свидетельствуют о токсическом эффекте фильтрующихся белков плазмы, которые оказывают повреждающее действие на канальцевый эпителий, что подтверждает значение микроальбуминурии как клинического маркера эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, учитывая, что уровень мочевого NGAL у детей с ДН при СД 1 типа увеличивается в зависимости от стажа болезни и ассоциирует с нарастанием уровня альбуминурии, его исследования рекомендовано детям с СД 1 типа со стажем болезни до 5 лет для выявления риска формирования диабетического поражения почек и своевременного назначения превентивных мероприятий.

У детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях установлена достоверная корреляционная связь липидного обмена с уровнем показателей дис-

функции эндотелия на фоне метаболических нарушений. Так, у детей с СД 1 типа и ЭКО повышение уровня NGAL, PDGF, ЭТ-1, PAI-1, ГЦ прямо коррелирует с повышением уровня ТАГ ($r = 0,46, 0,31, 0,29, 0,27, 0,41$; $r = 0,38, 0,29, 0,64, 0,31, 0,35$ соответственно), ЛПНП ($r = 0,69, 0,37, 0,58, 0,54, 0,67$; $r = 0,30, 0,41, 0,42, 0,37, 0,24$ соответственно) и обратно связан с показателем ЛПВП при ЭКО ($r = -0,27, -0,30, -0,51, -0,25, -0,27$), что подтверждает роль дислипидемии как предиктора формирования нефросклероза.

Установлена обратная корреляционная связь параметров внутрисочечной гемодинамики (V_s, V_d) и показателей дисфункции эндотелия: у детей со вторичными нефропатиями при СД 1 типа, ЭКО, АИТ уменьшение параметров внутрисочечной гемодинамики ассоциирует с увеличением продукции NGAL, PDGF, ЭТ-1, PAI-1, ГЦ ($r = -0,57, -0,40, -0,49, -0,42, -0,46$; $r = -0,33, -0,37, -0,41, -0,35, -0,39$; $r = -0,44, -0,73, -0,53, -0,44, -0,25$; $r = -0,53, -0,67, -0,49, -0,41, -0,27$; $r = -0,62, -0,42, -0,30, -0,22, -0,48$; $r = -0,49, -0,26, -0,31, -0,39, -0,51$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о роли дисфункции эндотелия в развитии нарушений микрогемодинамики в органах-мишенях (почках).

Установлено, что у пациентов со вторичным поражением почек при эндокринопатиях степень АГ ассоциирует с показателями уровня маркеров эндотелиальной дисфункции: у детей с нефропатиями при СД 1 типа и ЭКО степень АГ нарастает по мере увеличения концентрации NGAL, PDGF, ЭТ-1, PAI-1, ГЦ ($r = 0,78, 0,51, 0,73, 0,49, 0,65$; $r = 0,79, 0,43, 0,59, 0,61, 0,47$ соответственно). Доказанная нами взаимосвязь подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии [Шестакова М. В., 2008].

Установленная взаимосвязь уровня профиброгенных медиаторов и уровня МАУ, СКФ, липидного обмена с параметрами внутрисочечного кровотока, показателями АД подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в развитии патологии почек и позволяет рассматривать их как предикторы вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей [Demirel F. et al., 2013].

Для оценки влияния комплекса факторов формирования почечного повреждения при эндокринопатиях проведен факторный анализ с построением регрессионных моделей, на основании которого разработан алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринопатиях у детей. Для определения информативности разработанного алгоритма диагностики вторичного поражения почек при эндокринопатиях применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска (RR), чувствительности (Se), специфичности (Sp).

Таким образом, на основании комплексного сравнительного обследования детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях и у детей с эндокринопатиями без поражения почек установлены патогенетические маркеры вторичных нефропатий. При СД 1 типа предикторами вторичного поражения почек является увеличение уровня показателей дисфункции эндотелия (uNGAL (RR = 5,09; Se = 0,8; Sp = 0,92), PDGF (RR = 2,44; Se = 0,60; Sp = 0,84), PAI-1 (RR = 5,09; Se = 0,8; Sp = 0,92), ЭТ-1 (RR = 3,16; Se = 0,64; Sp = 0,92) и ГЦ (RR = 2,78; Se = 0,72; Sp = 0,76)) на фоне декомпенсации углеводного обмена, гиперfiltrации, МАУ, нарушения показателей внутрисочечной гемодинамики,

АГ. Предикторами вторичных нефропатий при ожирении у детей является увеличение уровня uNGAL (RR = 4,889; Se = 0,8; Sp = 0,9), PAI-1 (RR = 3,31; Se = 0,75; Sp = 0,80) и ГЦ (RR = 4,188; Se = 0,75; Sp = 0,80) в сочетании с дислипидемией, инсулинорезистентностью и АГ. У детей с АИТ повышение уровней ЭТ-1 (RR = 3,25; Se = 0,86; Sp = 0,53), NGAL (RR = 4,12; Se = 0,73; Sp = 0,93), PAI-1 (RR = 3,0; Se = 0,66; Sp = 0,86) и PDGF (RR = 2,04; Se = 0,46; Sp = 0,86) на фоне увеличения СКФ являются предикторами формирования вторичных нефропатий (Схема 1).

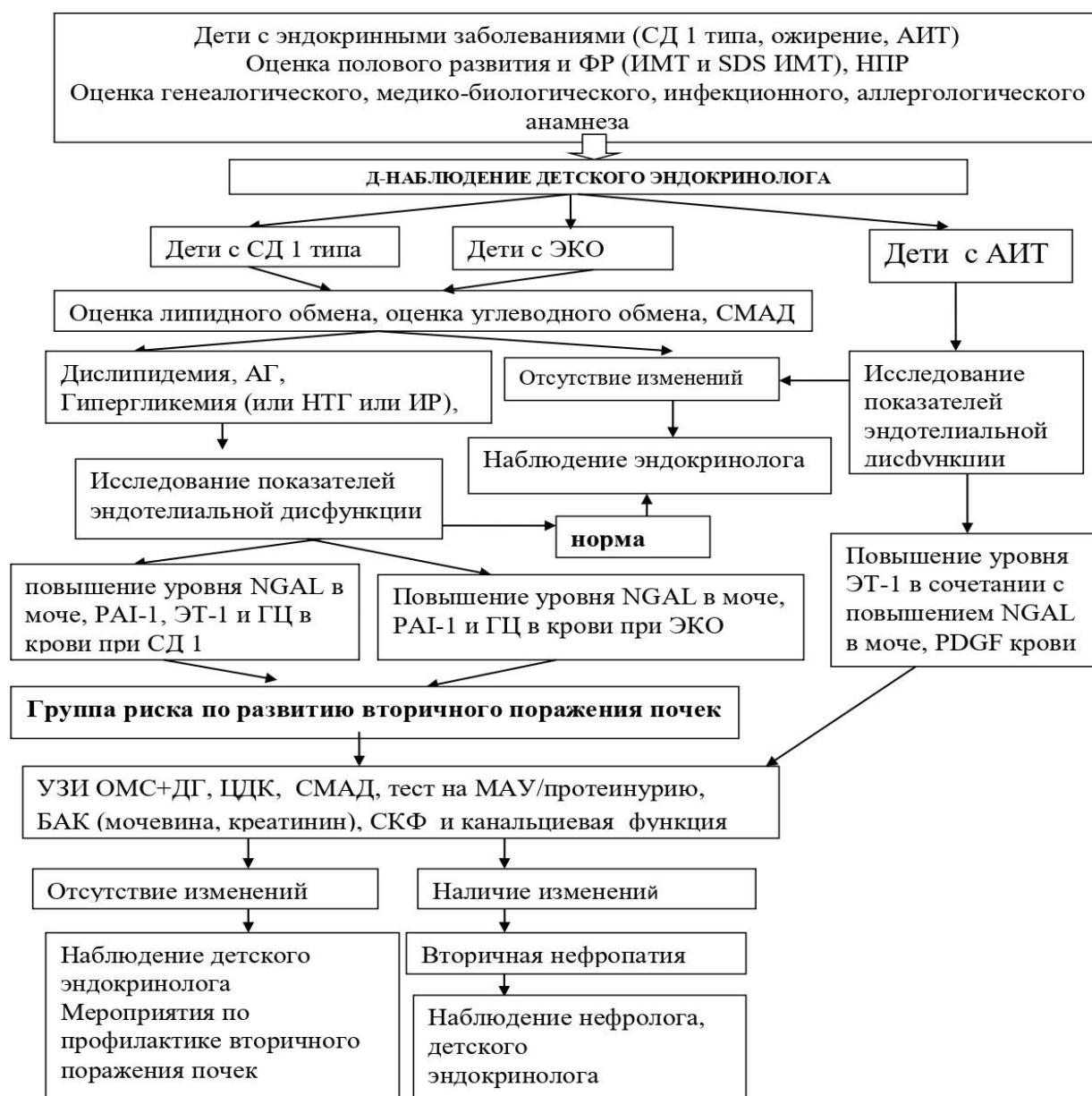


Схема 1 – Алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей

Выводы:

1. В структуре вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей с СД 1 типа преобладали ТИБП с изолированным мочевым синдромом (43 %) и диабетическая нефропатия (27 %); у детей с ожирением и АИТ – дизметаболические нефропатии (43 %).

ческие нефропатии с оксалатно-кальцевой (32 % и 41 %) и уратной (24 % и 33 %) кристаллурией.

2. Структурно-функциональные показатели почек у пациентов со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях характеризуются: нарушением эхографических параметров почек и снижением показателей внутрипочечной гемодинамики; повышением АД и гиперфилтацией, увеличением уровня альбуминурии/протеинурии в сочетании с дислипидемией (повышение ХС ЛПНП, ТАГ, снижение уровня ХС ЛПВП), нарушением углеводного обмена (повышение уровня HbA1c, нарушение толерантности к глюкозе).

3. Предикторами поражения почек у детей при СД 1 типа являются повышение уровня показателей эндотелиальной дисфункции и факторов роста (NGAL в моче, PAI-1, эндотелина-1, PDGF и гомоцистеина в крови) на фоне декомпенсации углеводного обмена (повышение уровня HbA1c), гиперфилтации, нарастания МАУ, снижения показателей внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs).

4. Предикторами поражения почек у детей при ожирении являются повышение уровня показателей эндотелиальной дисфункции и факторов роста (NGAL в моче, PAI-1 и гомоцистеина в крови) в сочетании с нарушением липидного обмена, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией.

5. Повышение уровня эндотелина-1 в сочетании с повышением профиброгенных медиаторов и показателей эндотелиальной дисфункции (NGAL в моче, PDGF и PAI-1 крови) на фоне гиперфилтации, МАУ являются предикторами вторичного поражения почек у детей с аутоиммунным тиреоидитом.

6. Патогенетическими факторами риска вторичного поражения почек у детей с эндокринными заболеваниями являются повышение уровня профиброгенных факторов и показателей эндотелиальной дисфункции (NGAL в моче, PDGF, PAI-1, эндотелина-1 и гомоцистеина в крови), которые коррелируют со снижением показателей внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs) и цветового доплеровского картирования (ЦДК), с увеличением уровня микроальбуминурии и альбуминурии/протеинурии, увеличением скорости клубочковой филтации, артериальной гипертензией.

Практические рекомендации

1. Для оптимизации диагностики вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей помимо общепринятых показателей рекомендовано оценить: состояние внутрипочечной гемодинамики по скоростным показателям доплерографии сосудов почек (Vs, Vd) и ЦДК; суточное мониторирование артериального давления и функциональное состояние почек.

2. У детей с эндокринопатиями определение уровня показателей эндотелиальной дисфункции и факторов роста (при СД 1 типа – NGAL в моче, PAI-1 и гомоцистеина в крови; при ожирении – NGAL в моче, PAI-1 и гомоцистеина в крови; при АИТ – NGAL в моче, PAI-1 и эндотелина-1 в крови) информативно для выявления риска формирования вторичных нефропатий. Исследование уровня мочевого NGAL у детей с СД 1 типа информативно для выявления риска формирования вторичного поражения почек при длительности заболевания до 5 лет.

3. У детей с ожирением исследование уровня микроальбуминурии информативно для диагностики вторичного поражения почек.

4. Разработанный алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей рекомендован для использования в практике врачей-педиатров, педиатров-нефрологов и детских эндокринологов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Некоторые вопросы актуальной проблемы вторичного поражения почек у детей с эндокринными заболеваниями в настоящее время остаются нерешенными. Актуальным является разработка информативного способа диагностики вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей с учетом спектра профиброгенных медиаторов, показателей дисфункции эндотелия и факторов гемостаза.

Важно изучение эндокринопатий (СД 1 типа, ожирения, аутоиммунного тиреоидита) как факторов риска вторичных нефропатий у детей и патогенетических факторов долгосрочного прогноза прогрессирования почечной патологии. Остается актуальным разработка регистров детей со вторичными нефропатиями и организация специализированной помощи этим пациентам. Необходимо изучение вопросов совершенствования патогенетической терапии детям с эндотелиальной дисфункцией как основы профилактики нефропатий при эндокринных заболеваниях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куценко, Л. В. Эндокринопатии и патология почек у детей / Л. В. Куценко, Е. В. Савельева, А. А. Вялкова, Е. П. Кулагина. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 217–218.
2. Куценко, Л. В. Заболевания почек и ожирение : молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике : Обзор литературы / Л. В. Куценко, А. А. Вялкова, Е. Н. Лебедева, С. Н. Афолина, С. А. Чеснокова, Е. В. Лукерина. – Текст : непосредственный // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 25–38.
3. Куценко, Л. В. Характеристика вторичного поражения почек у детей при сахарном диабете / Л. В. Куценко, Е. В. Савельева, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т. V, № 3 (19). – С. 19–25.
4. Куценко, Л. В. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа : Обзор литературы / Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – № 6. – С. 58–61.
5. Куценко, Л. В. Клиническая характеристика детей с поражением почек при эндокринопатиях / Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – № 9. – С. 23–25.
6. Куценко, Л. В. Роль эндокринных заболеваний в формировании нефропатий у детей / Л. В. Куценко, Е. В. Савельева. – Текст : непосредственный

ный // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и формировании–2018, БГМУ». – С. 240–244.

7. Куценко, Л. В. Клинико-патогенетическая характеристика нефропатий при эндокринной патологии у детей / Л. В. Куценко. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 309–312.

8. Куценко, Л. В. Клинико-патогенетическая характеристика нефропатий у детей с ожирением / Л. В. Куценко. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов III Международного молодежного научного-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург, 18 апреля 2019. – С. 485.

9. Куценко, Л. В. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа : Обзор литературы / Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова. – Текст : непосредственный // Педиатрия (клинико-практический специализированный тематический журнал). – 2019. – Т. 115, № 4. – С. 54–57.

10. Kutsenko, L. Predictors of DN in children with diabetes mellitus. IPN10568-91 / L. Kutsenko, A. Vyalkova, I. Zorin. – Text : unmediated // Pediatric Nephrology. – 2019. – N 34:1821 – 2260. – P. 1897–1898.

11. Kutsenko, L. Predictors of renal damage in children with obesity / L. Kutsenko, A. Vyalkova, I. Zorin. – Text : unmediated // IPN10600-78 Pediatric Nephrology. – 2019. – N 34:1821 – 2260. – P. 1905–1906.

12. Куценко, Л. В. Сахарный диабет и ранняя диагностика поражения почек у детей / Л. В. Куценко. – Текст : непосредственный // Аспирантские чтения–2019 «Молодые ученые– научные исследования и инновации» : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета, 10 октября 2019 г. – Самара. – С. 183–185.

13. Куценко, Л. В. Роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в патогенезе нефропатий при ожирении : обзор литературы / Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. М. Коннова. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2020. – № 1. – С. 28–31.

14. Куценко, Л. В. Диагностическое значение инсулинорезистентности при вторичных нефропатиях у детей с ожирением / Л. В. Куценко. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов IV Международного молодежного научного-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург, 17 апреля 2020 г. – С. 270.

15. Куценко, Л. В. Диагностика вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей : информационно-методическое письмо под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора А. А. Вялковой / Л. В. Куценко, А. А. Вялкова, И. В. Зорин. – Оренбург, 2020. – 18 с. – Текст : непосредственный.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Заявки на изобретения «Способ диагностики начальной стадии хронической болезни почек у детей» (регистрационный номер 2020131901 от 25.09.2020 г.), «Способ диагностики доклинической стадии вторичных нефропатий у детей».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АУ	– альбуминурия
ВПР	– врожденные пороки развития
ГЦ	– гомоцистеин
ДН	– диабетическая нефропатия
ИМС	– инфекция мочевой системы
ИР	– инсулинорезистентность
МАУ	– микроальбуминурия
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОМС	– органы мочевой системы
ОХС	– общий холестерин
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
ТАГ	– триацилглицериды
ТИБП	– тубуло-интерстициальная болезнь почек
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦДК	– цветовое доплеровское картирование
ЭКО	– экзогенно-конституциональное ожирение
ЭТ-1	– эндотелин-1