

# Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой систем

А. С. Оленев, И. Л. Никитина, К. В. Скобелева, Л. В. Тыртова

Часть 2. *Начало статьи читайте в № 3, 2019 г.*

Под хронической болезнью почек (ХБП) 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 м<sup>2</sup> в течение более 3 месяцев даже в отсутствие других признаков почечной патологии (Национальный почечный фонд США (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI-2002)) [26]. Однако в детском и подростковом возрасте преимущественно встречаются доклинические стадии диабетической нефропатии (ДН), в связи с чем основными критериями для верификации данного осложнения являются только лабораторные показатели [5].

## Диагностика

В соответствии с рекомендациями KDOQI (2002), Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA, 2005) и Национальными рекомендациями по ХБП (2012) поражение почек при сахарном диабете (СД) в целом и ДН в частности следует подразделять в соответствии с универсальной классификацией 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 (хроническая почечная недостаточность) — классификация, утвержденная МЗ РФ в 2000 г.

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

- 1-я стадия. Гиперфильтрации.
- 2-я 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 мембраны и мезангиальное расширение.
- 3-я стадия. Микроальбуминурии. Формируется при значительных гломерулярных повреждениях. Может быть транзиторной. СКФ на этой стадии может быть любой (повышенной, нормальной, сниженной).
- 4-я стадия. Макроальбуминемии.
- 5-я стадия. Почечная недостаточность (уремия).

Клиническая стадия ХБП считается при снижении СКФ до 60 мл/мин и альбуминемии выше 30 мг/г креатинина [10]. 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) [50].

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 выявление новых биомаркеров, дополняющих картину выраженности патологического процесса. При этом исследование уровня микроальбуминурии и СКФ 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-го года от момента выявления СДТ1. Выявление АУ > 30 мг/сут требует подтверждения в 2 из 3 последовательных тестов. Подтверждение АУ > 30 мг/сут с высокой вероятностью говорит о развитии 2-й стадии ДН, является показанием для терапии и требует контроля > 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 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.

Индексация альбуминурии в соответствии с Национальными рекомендациями «Хроническая болезнь почек: основные принципы профилактики, диагностики и скрининга, подходы к лечению» отражена в табл. 1 [48].

Индекс альбуминурии	A0	A1	A2	A3	A4
Краткая характеристика (аббревиатура)	Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
Диапазон (мг/сут или мг/г креатинина мочи)	< 10	10–29	30–299	300–1999*	≥ 2000**
Скрининг и мониторинг	Оценка экскреции альбумина с мочой			Оценка экскреции белка с мочой	

Категория	А/Кр 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*

Учитывая множество факторов, влияющих на альбуминурию, таких как физическая активность, уровень артериального давления, гипергликемия, суточная экскреция микроальбумина может быть недостоверна, поэтому допустимо трехкратное определение микроальбумина в разовой порции мочи [51]. Классификация ХБП по уровню альбуминурии и АСР приведена в табл. 2 [3].

В настоящее время диагностика ДН путем оценки АСР считается достоверным методом и положительно коррелирует с микроальбуминурией [51].

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, микроальбуминурия может рассматриваться в качестве маркера, а не предиктора ДН [13]. 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 [35].

Формула Шварца (ранее рекомендованная):

$$0,0313 \times \text{рост (см)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}.$$

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

Формула Куннахана–Баррата (Counahan–Barratt):

$$0,43 \times \text{рост (м)} / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}.$$

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 [52].

Кроме того, существует множество факторов, влияющих на его уровень (табл. 3) [50].

Таблица 3

Факторы, влияющие на уровень СКФ		
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 гемфиброзила, фенофибрата)	Увеличивают	Снижение канальцевой экскреции креатинина
Цефалоспорины	Увеличивают	Взаимодействие с солями пикрата

Таблица 4

Стадии хронической болезни почек у больных СД [3]		
СКФ	Определение	Стадия
> 90	Высокая и оптимальная	G1 (повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ)
60–89	Незначительно сниженная	G2 (повреждение почек с легким снижением СКФ)
45–59	Умеренно сниженная	G3a
30–44	Существенно сниженная	G3b
15–29	Резко сниженная	G4 (тяжелое снижение СКФ – подготовка к заместительной терапии)
< 15	Терминальная почечная недостаточность	G5 (заместительная терапия при наличии уремии)

Таблица 5

Классификация ДН по степени гломерулярных изменений [55]		
Класс	Описание	Включаемые критерии
I	Легкие или неспецифические изменения, незначительное утолщение базальной мембраны	Биопсия не соответствует ни одному из критериев, упомянутых 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 мезангиальное расширение	Биопсия не соответствует критериям класса III или IV Умеренное расширение мезангия более 25% от наблюдаемого мезангиума
IIb	Сильное мезангиальное расширение	Соответствует классу IIa
III	Нодулярный склероз (узелки Киммелстийла-Уилсона)	Биопсия не соответствует критериям класса IV Хотя бы один узелок Киммелстийла-Уилсона
IV	Диабетический гломерулосклероз	Глобальный гломерулярный склероз в 50% клубочков Поражения I–III класса

Формула Шварца была разработана в середине 1970-х гг. 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 г. более усовершенствованная формула, которая также учитывает уровень цистатина С, азота мочевины:

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

При измерении роста в см коэффициент 0,516 заменяется на 0,413 [53].

Однако на сегодняшний день существует множество формул оценки функции почек с использованием цистатина С. В многочисленных исследованиях доказана эффективность упрощенной формулы:  $100 \times 1/\text{цистатин С (мг/л)}$  [52].

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 диализу [48].

Стадии хронической болезни почек у больных СД представлены в табл. 4 [3].

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 с помощью альбуминурии [54].

Таблица 6

Оценка интерстициальных и сосудистых поражений при ДН [55]		
Поражение	Критерии	Оценка
<b>Интерстициальное поражение</b>		
Интерстициальный фиброз и клубочковая атрофия (ИФКА)	Отсутствуют	0
	Менее 25%	1
	25–50%	2
	Более 50%	3
Интерстициальное воспаление	Отсутствует	0
	Инфильтрация только в области ИФКА	1
	Инфильтрация за пределами ИФКА	2
<b>Сосудистые поражения</b>		
Артериоллярный гиалиноз	Отсутствует	0
	Хотя бы одна зона артериоллярного гиалиноза	1
	Большее одной зоны артериоллярного гиалиноза	2
Вовлечение крупных сосудов	–	Да/нет
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 [48]					
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

Примечания. \* мг/сут; \*\* в рутинных анализах мочи; АУ — альбуминурия; ↑ — увеличение; → — отсутствует или нет изменений; ↓ — снижение.

В 2010 году была разработана классификация ДН по степени гломерулярных изменений (табл. 5) [55]. Оценка интерстициальных и сосудистых поражений при ДН представлена в табл. 6 [55]. Основные стадии эволюции ДН приведены в табл. 7 [48]. Стадии развития ДН, предложенные С. Е. Mogensen (1983), даны в табл. 8 [56].

Таблица 8

Стадии развития диабетической нефропатии [56]		
Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
I. Стадия гиперфункции	Гиперфильтрация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Дебют сахарного диабета
II. Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков, экспансия мезангия, гиперфильтрация, нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	> 2 лет–< 5 лет
III. 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 СД. Наиболее важная причина анемии у больных СД с ДН — снижение продукции эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона. Она ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ретинопатией.

Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП находится в зависимости от категории СКФ и альбуминурии [3]

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 [9].

## 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.

## Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Петеркова В. А., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Лаптев Д. Н., Андрианова Е. А., Ширяева Т. Ю. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // Сахарный диабет. 2017; 20 (6): 392–402.
2. Отчет совета ВОЗ/МФД «Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий». 2007.
3. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск М., 2017.
4. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Справочник. М., 2017.
5. Щуцкая Ж. В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения // Педиатрия. 2009, т. 87, № 3.
6. Парфентьева Е. М. Ранние признаки диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Дисс. Новосибирск, 2013.
7. Ilyas Z., Chaiban J. T., Krikorian A. Rev Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy // *Endocr Metab Disord*. 2017, 18: 21.
8. Sheira G., Noreldin N., Tamer A., Saad M. Urinary biomarker Nacetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy // *J Diabetes Metab Disord*. 2015, 14: 4.
9. Крюкова Н. Ю. Клинико-сонографические сопоставления у больных с диабетической нефропатией. Дисс. СПб, 2004.
10. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference // *Diabetes Care*. 2014; 37: 2864–2883.
11. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. М.: Бином, 2010
12. Sreenithya Ravindran, Vinitha Kuruvilla, Kerry Wilbur, Shankar Munusamy. Nephroprotective Effects of Metformin in Diabetic Nephropathy // *Journal of Cellular Physiology*. 2016.
13. Torun Birgitta Torbjornsdotter, Nina Elisabeth Staffansdotter Sohlman Perrin, Georg Alexander Jaremko, Ulla Birgitta Berg. Widening of foot processes in normoalbuminuric adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr Nephrol*. 2005, 20: 750–758, DOI: 10.1007/s00467-005-1829-5.
14. Papadopoulou-Marketou N. P., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. A Review of Early Natural History, Pathogenesis and Diagnosis.
15. Gnudi L., Coward R. J. M., Long D. A. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016, November, Vol. 27, № 11, 820–830.
16. Aasem Saif, Neveen Soliman. Urinary  $\alpha$ 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes // *Journal of Diabetes*. 2016.
17. Ghada Al-Kafaji, Jamal Golbahar. High Glucose-Induced Oxidative Stress Increases the Copy Number of Mitochondrial DNA in Human Mesangial Cells // *BioMed Research International Volume*. 2013, Article ID754946. doi.org/10.1155/2013/754946.
18. Ilyas Z., Chaiban J. T., Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy // *Rev Endocr Metab Disord*. 2017.
19. Campbell K. N., Raji L., Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes // *Curr Diabetes Rev*. 2011; 7: 3–7.
20. Vallon V., Blantz R. C., Thomson S. Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Type 1 Diabetes Mellitus: A Tubulo-Centric View // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14: 530–537.
21. Hadjadj S., Pean F., Gallois Y., Passa P., Aubert R. Different patterns of insulin resistance in relatives of type 1 diabetic patients with retinopathy or nephropathy: the Genesis France-Belgium Study // *Diabetes Care*. 2004; 27: 2661–2668.
22. Orchard T. J., Chang Y. F., Ferrell R. E., Petro N., Ellis D. E. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study // *Kidney Int*. 2002; 62: 963–970.
23. Drapeau N., Lizotte F., Denhez B., Guay A., Kennedy C. R., Geraldès P. Expression of SHP-1 induced by hyperglycemia prevents insulin actions in podocytes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013, 304: E1188–E1198. DOI: 10.1152/ajpendo.00560.2012.
24. Favre G. A., Esnault V. L. M., van Obberghen E. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015, 308: E435–E449. DOI: 10.1152/ajpendo.00391.2014.
25. Underwood P. C., Adler G. K. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans // *Curr Hypertens Rep*. 2013, February; 15 (1): 59–70. DOI: 10.1007/s11906-012-0323-2.
26. Железнякова А. В. Генетические факторы развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. Дис. ... к. м. н. М., 2015.
27. Денисова А. Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2 типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии. Дисс. Пенза, 2017.

28. Gnudi L. Angiotensins and diabetic nephropathy // *Diabetologia*. 2016, 59: 1616–1620.
29. Eid S., Abdul-Massih C., El-Khuri C. M., Hamdy A., Rashid A., Eid A. A. New Mechanistic Insights in the Development of Diabetic Nephropathy: Role of Cytochromes P450 and Their Metabolites // *J Endocr Disord*. 2014.
30. Niloy Bhattacharjee, Sujata Barma, Nandita Konwar, Saikat Dewanjee, Prasenjit Manna. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update // *European Journal of Pharmacology*. 2016, 791, 8–24. doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.022.
31. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (плерарная лекция) // *Сахарный диабет*. 2010, № 3, с. 14–19.
32. Ranganath Muniyappa, Shazene Yavuz. Metabolic Actions of Angiotensin II and Insulin: A Microvascular Endothelial Balancing Act // *Mol Cell Endocrinol*. 2013, September 25; 378 (0): 59–69. DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.017.
33. Ayari H., Legedz L., Cerutti C., Lantelme P., Feugier P. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma // *J Mol Med*. 2014.
34. Toshie Saito, Maki Urushihara, Yumiko Kotani, Shoji Kagami, Hiroyuki Kobori. Increased Urinary Angiotensinogen Is Precedent to Increased Urinary Albumin in Patients With Type 1 Diabetes // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2009, December, Vol. 338, № 6, 478–480.
35. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш. Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение. М., 2009.
36. Montero R. M., Covic A., Gnudi L., Goldsmith D. Diabetic nephropathy: What does the future hold? // *Int Urol Nephrol*. 2016, 48: 99–113.
37. Вельков В. В. NGAL (Липокалин 2) — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: значение для нефрологии и кардиохирургии.
38. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients // *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32 (2): 91–98.
39. Yang Y. H., He X. J., Chen S. R., Wang L. et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study // *Endocrine*. 2009; 36 (1): 45–51.
40. Трифонова А. Н., Островский О. В., Веровский В. Е. Активность N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы в моче беременных женщин // *Вестник ВолгГМУ*. 2015; вып. 2 (54).
41. Куликов С. Н., Тюрин Ю. А., Фассахов Р. С. Способ определения хитиназно-подобного белка YKL-40 в биоптатах и экскретах человека. Патент. 2011.
42. Papadopoulou-Marketou N., Skevaki C., Kosteria I., Peppas M., Chrousos G. P., Papassotiriou I., Kanaka-Gantenbein C. NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up // *Hormones*. 2014.
43. Jisheng Zhang, Haiyan Fu, Yan Xu, Yunfei Niu, Xiaofei An. Hyperoside reduces albuminuria in diabetic nephropathy at the early stage through ameliorating renal damage and podocyte injury // *The Japanese Society of Pharmacognosy and Springer Japan*. 2016.
44. Atsuko Kamijo-Ikemori. Clinical Significance of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes Care*. 2011, March, vol. 34, 691–696.
45. Kure M., Pezzolesi M. G., Poznik G. D., Katavetin P., Skupien J., Dunn J. S., Mychaleckyj J. C., Warram J. H., Krolewski A. S. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011, 103, 60–65. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.01.001.
46. Gerritsen K. G. F., Leeuwis J. W., Koeners M. P., Bakker S. J. L., van Oeveren W., Aten J., Tarnow L., Rossing P., Wetzels J. F. M., Joles J. A., Kok R. J., Goldschmeding R., Nguyen T. Q. Elevated Urinary Connective Tissue Growth Factor in Diabetic Nephropathy Is Caused by Local Production and Tubular Dysfunction // *Journal of Diabetes Research Volume*. 2015. doi.org/10.1155/2015/539787.
47. Kohan D. E., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease // *International Society of Nephrology*. 2014. DOI: 10.1038/ki.2014.143.
48. Смирнов А. В., Добронравов В. А. Проект клинических рекомендаций, НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. 2013.
49. Sandholm N., Salem R. M., McKnight A. J., Brennan E. P., Forsblom C., Isakova T. et al. New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes // *PLoS Genet*. 2012.
50. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. М., 2009.
51. Hyun-Wook Chae, Jae-Il Shin, Ah-Reum Kwon, Ho-Seong Kim, Duk-Hee Kim. Spot Urine Albumin to Creatinine Ratio and Serum Cystatin C are Effective for Detection of Diabetic Nephropathy in Childhood Diabetic Patients // *The Korean Academy of Medical Sciences*. 2012; 27: 784–787.
52. Бевц С. Современные методы оценки функции почек. Доклад. Новосибирск, 2014.
53. Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., Mak R. H., Kaskel F., Warady B. A., Furth S. L. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD // *J Am Soc Nephrol*. 2009, 20, 629–637. DOI: 10.1681/ASN.2008030287.
54. Giuseppe Pugliese. Updating the natural history of diabetic nephropathy // *Acta Diabetol*. 2014. DOI: 10.1007/s00592–014–0650–7.
55. Thijs W. Cohen Tervaert, Antien L. Mooyaart, Kerstin Amann. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy // *The American Society of Nephrology*. 2010; 21: 556–563.
56. Денисов И. Н. Клинические рекомендации IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Диабетическая нефропатия. Ростов-на-Дону, 2014.

**К. В. Скобелева\***, <sup>1</sup>

**Л. В. Тыртова\***, доктор медицинских наук, профессор

**И. Л. Никитина\*\***, доктор медицинских наук, профессор

**А. С. Оленев\***, кандидат медицинских наук

\* **ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ**, Санкт-Петербург

\*\* **ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ**, Санкт-Петербург

<sup>1</sup> Контактная информация: [skobeleva\\_kv@mail.ru](mailto:skobeleva_kv@mail.ru)

Современный взгляд на проблему диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (обзор литературы) (часть 2)/ К. В. Скобелева, Л. В. Тыртова, И. Л. Никитина, А. С. Оленев

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 57-62

Теги: дети, подростки, качество жизни, осложнения.

---

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права защищены.