



Можливості діагностики та попередження розвитку діабетичної нефропатії у дітей із цукровим діабетом 1-го типу

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(5):329-336. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177410

Резюме. Стрімке зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) 1-го типу зробило пріоритетним дослідження зазначеної патології в осіб дитячого віку. Діабетична нефропатія (ДН) належить до найпоширеніших мікровазкулярних ускладнень ЦД і характеризується ураженням судин нирок, розвитком гломерулосклерозу та згодом хронічної ниркової недостатності. Надзвичайно важливо знати механізми формування ДН. Основним завданням лікарів є своєчасна діагностика ДН та призначення адекватної терапії. Безсимптомний перебіг захворювання на ранніх етапах ускладнює діагностичні та профілактичні заходи. Мікроальбумінурія (МАУ) розвивається через 5–7 років після встановлення діагнозу ЦД і не є основним показником ураження ниркових структур на ранніх стадіях ДН. Біомаркери відіграють важливу роль у ранній діагностиці, аналізі прогресування патологічного процесу та призначенні адекватних лікувальних заходів. Метою огляду є розгляд потенційних ранніх біомаркерів ДН та їх структурно-функціональна характеристика. Для написання статті застосований пошук через наукометричні бази даних Scopus та Web of Science. В огляді зібрано інформацію про 13 маркерів функціональних порушень клубочково-тубулярного апарату нирки. Розглянуто каскад метаболічних порушень, пусковим фактором яких є гіперглікемія. Наведено наслідки активації процесів оксидативного стресу, запалення та фіброзу на рівні клубочково-тубулярного апарату нирки. Відзначено кореляційні зв'язки, доцільність використання маркерів у пацієнтів різного віку та з різною тривалістю захворювання на ЦД 1-го типу. Наведені біомаркери є кандидатами до панелі діагностичних маркерів ДН і доповненням до сформованих стандартів діагностики ураження тубулоінтерстиціального апарату нирки при ЦД. Попередження розвитку ускладнень ЦД залишається актуальним завданням для сучасних дослідників.

Ключові слова: огляд; цукровий діабет 1-го типу; діти; діабетична нефропатія; біомаркери

Робота виконана в рамках теми 76.04.17.0899/0117U004937 «Регіональні особливості стану здоров'я та рівні захворюваності серед дітей», Сумський державний університет.

Вступ

На сьогодні у світі налічується близько 425 мільйонів людей із цукровим діабетом (ЦД). За попередніми розрахунками Міжнародної федерації діабету, у 2045 році кількість таких хворих зросте до 629 мільйонів осіб (рис. 1) [1, 2].

Діабетична нефропатія (ДН) є найпоширенішим мікровазкулярним ускладненням даної патології і ха-

рактеризується специфічним ураженням судин нирок, виникненням гломерулосклерозу та розвитком хронічної ниркової недостатності в подальшому [3].

Гіперглікемія призводить до утворення кінцевих продуктів глікозування (AGEs), які сприяють проліферації та гіпертрофії ниркових клітин через низку взаємодій і реакцій. По-перше, AGEs перешкоджає процесам розщеплення металопротеїназами матричних білків (колагену типу IV, ламініну тощо). Як наслідок, відбувається накопичення білків екстрацелюлярного матриксу (фіброз). По-друге, AGEs взаємодіє з відповідним рецептором (RAGE, receptor for advanced glycation end products), що збільшує експресію нікоти-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шандиба Ірина Олександрівна, аспірант кафедри педіатрії, медичний інститут Сумського державного університету, вул. Нова, 25, м. Суми, 40019, Україна; e-mail: i.shandyba@med.sumdu.edu.ua; контактний тел.: +38 (099) 741 45 58.

For correspondence: Iryna Shandyba, PhD student, Department of Pediatrics, Medical Institute of Sumy State University, Nova st., 25, Sumy, 40019, Ukraine; e-mail: i.shandyba@med.sumdu.edu.ua; phone +38 (099) 741 45 58.

Full list of author information is available at the end of the article.

намідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази (NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) та активних форм кисню (ROS, reactive oxygen species). По-третє, AGEs сприяє вивільненню профібротичних цитокінів, а саме трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, transforming growth factor- $\beta 1$), фактора росту сполучної тканини (CTGF, connective tissue growth factor) та ангіогенного фактора росту (VEGF, vascular endothelial growth factor). Профібротичні фактори та індукований оксидативний стрес призводять до проліферації та гіпертрофії ниркових клітин. Внаслідок ушкодження ниркової тканини вивільняються цитокіни (MCP-1, IL-1, IL-6, TNF- α), що сприяють інтерстиціальній інфільтрації макрофагами та лімфоцитами. Накопичення білків екстрацелюлярного матриксу у тубулярному відділі нирок, можливо, є головним фактором прогресування ниркової недостатності у пацієнтів із ЦД (рис. 2) [2].

Золотим стандартом діагностики та прогресування ДН є визначення альбуміну в сечі, нормальний рівень якого становить < 30 мг/24 години, 30–300 мг/24 години вважається мікроальбумінурією (МАУ) та > 300 мг/24 години — макроальбумінурією. У багатьох

дослідженнях наведені дані про наявність ДН за відсутності МАУ або її регресії до нормальбумінурії у пацієнтів із ЦД [2].

У дослідженні Magdy A. Omar та інших відзначалась незначна кореляція між мікроальбумінурією та тривалістю діабету, що пояснювалось приблизно семирічною тривалістю захворювання у досліджуваній групі дітей. Але автором були описані дослідження Alleup та інших, в яких 77,2 % дітей мали МАУ та тривалість захворювання в середньому менше 5 років. Було зроблено висновки, що у дітей молодшого віку поява МАУ сигналізує про функціональні та оборотні зміни в нирках. Водночас у низки пацієнтів МАУ не може свідчити про ранне ураження нирок у разі ЦД 1-го типу, що вимагає пошуку інших біомаркерів [3–5].

Одним із перспективних маркерів ДН є *молекула ураження нирки-1 (KIM-1, kidney injury molecule-1)* — трансмембранний глікопротеїн, який експресується на апікальній мембрані клітин проксимальних каналців нирок. При фізіологічних процесах у нирках KIM-1 не ідентифікується. Поява цього маркера у сечі свідчить на ранніх етапах про ураження тубулярного відділу, розвиток запального процесу, фіброз та асоціюється з

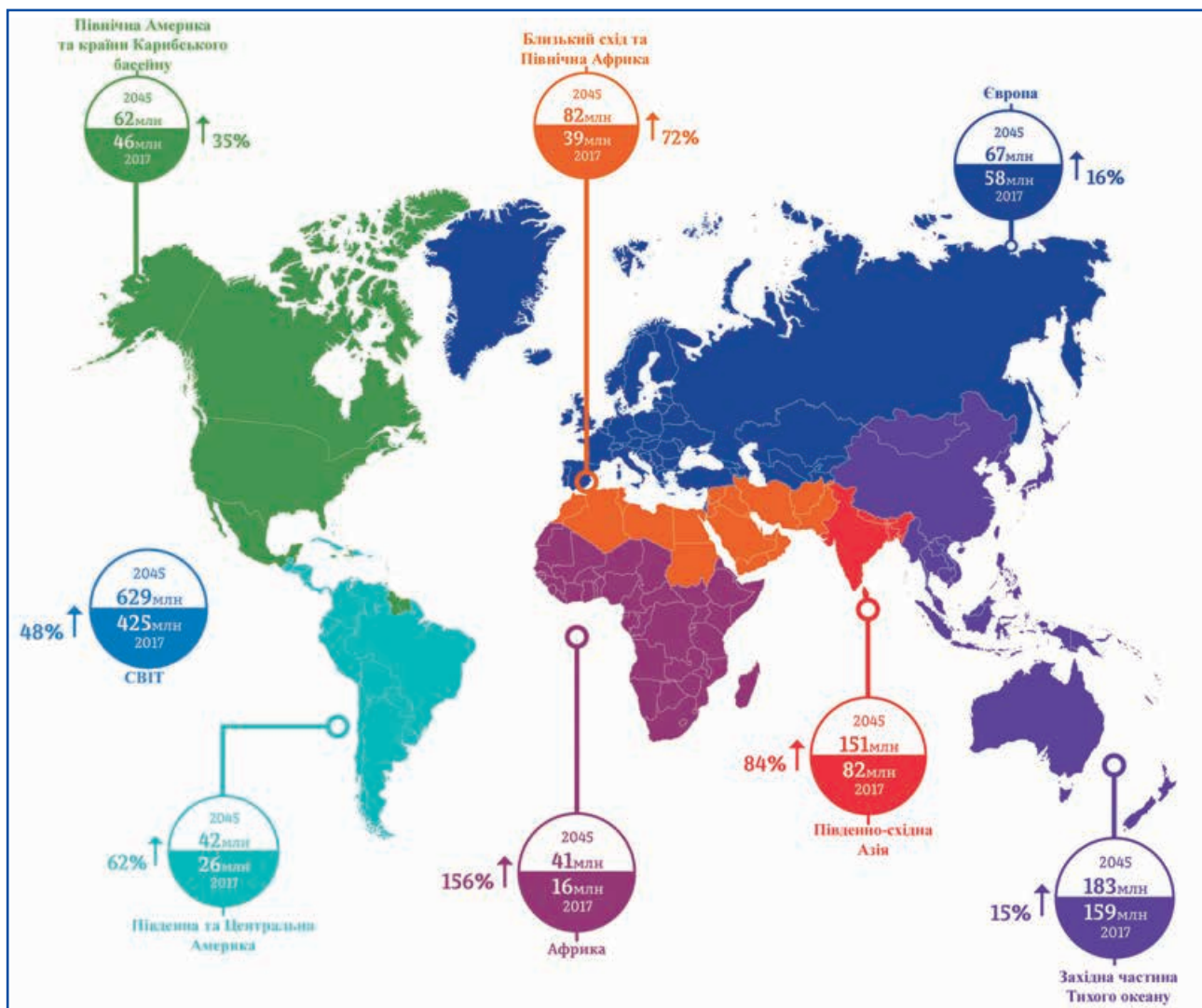


Рисунок 1. Попередній розрахунок захворюваності на цукровий діабет у світі

тубулоінтерстиціальним запальним компонентом розвитку ДН [6].

Тemesgen Fiseha та інші звертали увагу на значне підвищення рівня КІМ-1 у сечі пацієнтів із діабетом порівняно з контрольною групою пацієнтів без діабету. Крім того, спостерігалась кореляція сполуки з рівнем альбуміну в сечі, альбумін-креатиніновим співвідношенням, сироватковим креатиніном, сечовиною, інтерлейкіном-18 (IL-18) сечі, ангіотензиногеном, тривалістю захворювання, глікемічним контролем, кров'яним тиском та індексом маси тіла. Дослідники наголошували на значному підвищенні уринарного рівня маркера у пацієнтів із діабетом і мікроальбумінурією порівняно з пацієнтами із діабетом і нормальбумінурією та контрольною групою здорових осіб. У групи

пацієнтів із діабетом визначення КІМ-1 передувало розвитку МАУ, що підтверджує першочергове ураження тубулярного відділу у разі розвитку ДН [5, 7, 8].

Печінковий білок, що зв'язує жирні кислоти (L-FAB, liver-type fatty acid binding protein), належить до протеїнів із низькою молекулярною масою (15 kDa). Він експресується у проксимальних канальцях нирки та печінці. Його вважають ендогенним антиоксидантом, який відіграє захисну роль при канальцевих та інтерстиційних порушеннях. Раннє підвищення даного маркера було відзначено у пацієнтів із ЦД 1-го типу та нормальбумінурією (ще до розвитку мікро- та макроальбумінурії). У Японії L-FAB було офіційно затверджено як біомаркер ураження тубулярного відділу нирки [3, 5, 9].

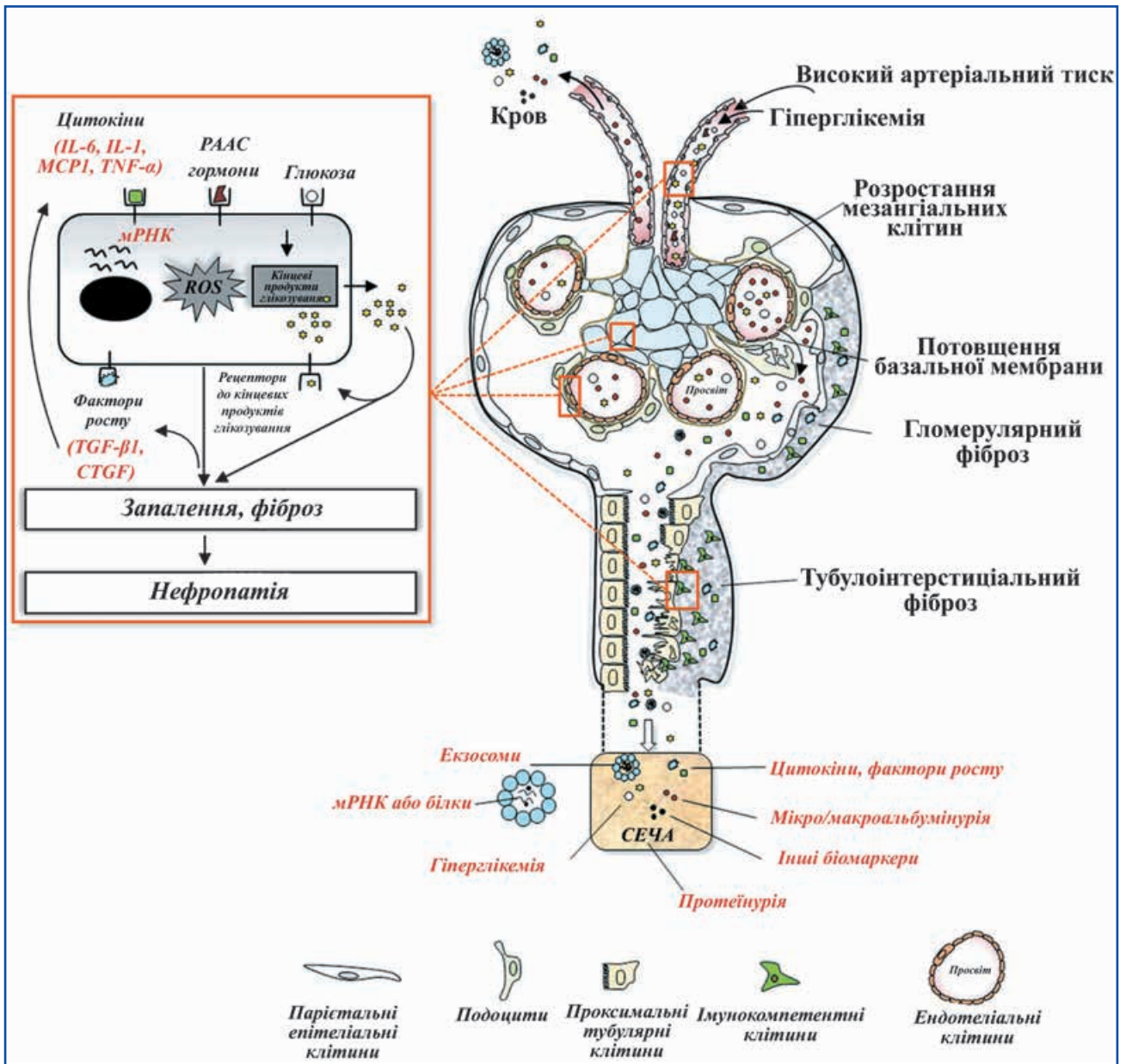


Рисунок 2. Патологічні особливості діабетичної нефропатії; IL-6 – інтерлейкін-6; IL-1 – інтерлейкін-1; MCP1 – моноцитарний хемотаксичний протеїн-1; TNF-α – фактор некрозу пухлини α; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; ROS – активні форми кисню; TGF-β1 – трансформуючий фактор росту β1; CTGF – фактор росту сполучної тканини

Завдяки дослідженням на тваринах було зроблено висновки, що підвищення у сечі L-FAB може бути спричинене ушкодженням тубулярного відділу нирок внаслідок збільшення протеїнового навантаження, ішемії у тубулярному відділі, гіперглікемії, дії токсинів та гіпертензії. Дослідниками було висунуто припущення, що хронічна гіперглікемія призводить до виникнення гіпоксії у тубулярному відділі та активації фактора, індукованого гіпоксією-1 (HIF-1, hypoxia inducible factor-1), який збільшує експресію гена L-FAB при нормальній альбумінурії [10].

В іншому дослідженні підкреслювалося значне підвищення L-FAB у сечі пацієнтів із діабетом та ДН. Прослідковано позитивну кореляцію маркера з рівнем альбуміну в сечі, кліренсом креатиніну, альбумін-креатиніновим співвідношенням та обернено-пропорційну кореляцію зі швидкістю клубочкової фільтрації. Тобто L-FAB у пацієнтів із діабетом і нормальбумінурією є маркером раннього прогресування ДН. Зростання показника L-FAB відбувається до появи патологічної альбумінурії та свідчить про першочергове ураження тубулярного відділу [3, 7].

Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів, ренальний тропонін (NGAL, neutrophil gelatinase associated lipocalin) — це протеїн молекулярною масою 24 kDa, що продукується нейтрофілами, епітеліальними клітинами та клітинами ниркових каналців через декілька годин після їх ушкодження [5, 6, 11].

NGAL виконує роль стимулятора проліферації уражених клітин та протидіє бактеріальним інфекціям. У разі ушкодження ренальних каналців показник NGAL підвищується у 7–15 разів у сироватці та в 25–1000 разів у сечі, що свідчить про чутливість маркера до найменших проявів гострої ниркової недостатності [12].

У своїй роботі Temesgen Fiseha та інші дійшли висновку, що підвищені рівні NGAL у сечі з'являються на ранній стадії діабету до розвитку МАУ, що підтверджує першочерговість ураження тубулярного відділу нирок при ЦД. Вміст NGAL у сечі вищий у пацієнтів із діабетом порівняно зі здоровою групою навіть на тлі нормальбумінурії. Зазначено його позитивну кореляцію з сироватковим цистатином С, сироватковим креатиніном, альбумінурією, альбумін-креатиніновим співвідношенням, тривалістю ЦД, глікозильованим гемоглобіном, IL-18 сечі, ангіотензиногеном та негативну кореляцію зі швидкістю клубочкової фільтрації [7].

В іншому дослідженні виділено позитивну кореляцію NGAL із цистатином С, креатиніном та тривалістю ЦД 1-го типу. У пацієнтів з нормальбумінурією та ренальною дисфункцією виявлено підвищену концентрацію NGAL, але деякі пацієнти з МАУ мали нормальний рівень NGAL [13].

У роботі Hafes та колеґ було зроблено висновки, що у дітей із ЦД 1-го типу рівень NGAL у сечі позитивно корелює з альбумін-креатиніновим співвідношенням, тривалістю ЦД, глікозильованим гемоглобіном та дисліпідемією. Також підтверджується підвищення NGAL у пацієнтів з нормальбумінурією [14].

При дослідженні дорослих осіб із ЦД 2-го типу показник NGAL у сечі віднесли до індикаторів тубу-

лярного ураження, але на пізніших етапах захворювання [15].

Вищезазначене доводить доцільність використання NGAL як маркера раннього виявлення ДН у пацієнтів різного віку та тривалості захворювання на ЦД 1-го типу.

Останнім часом зростає цікавість до такого індикатора, як **цистатин С**. Це білок із молекулярною масою 13 kDa, що належить до інгібіторів цистеїнових протеаз та продукується всіма ядерними клітинами організму людини. Він фільтрується нирковими клубочками, в подальшому практично повністю реабсорбується у проксимальних каналцях та в нормі виділяється із сечею у дуже малій концентрації. Ушкодження тубулярного відділу нирки призводить до зменшення реабсорбції цистатину С та, відповідно, збільшення кількості його у сечі. Сироватковий цистатин С вважається чутливим маркером ураження клубочкового апарату, водночас уринарний цистатин С є індикатором порушення фізіологічних процесів у проксимальних каналцях нирок. Визначення цистатину С у крові може бути індикатором гіперфільтрації при гіпертензії, ДН та дозволяє оцінювати ренальну функцію у пацієнтів дитячого та похилого віку. Більшість дослідників дійшли висновку, що цистатин С більш вірогідно ілюструє значення швидкості клубочкової фільтрації, ніж креатинін [3, 6, 12].

Показник цистатину С не залежить від наявності запальних процесів, віку, статі, маси тіла, тривалості ЦД 1-го типу та тісно корелює з рівнем креатиніну у сироватці. Підвищення рівня цистатину С у крові або сечі є предиктором ранньої ДН і дозволяє у подальшому контролювати прогресування хронічної хвороби нирок [13, 16].

N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (NAG, N-acetyl-β-D glucosaminidase) — лізосомальний фермент багатьох тканин організму з найбільшою активністю у клітинах проксимальних каналців нирок, що секретується епітелієм проксимальних каналців та бере участь у процесах деградації мукополісахаридів та глікопротеїнів. Поява ферменту у сечі свідчить про ознаки патологічних змін тубулоінтерстиціальних структур нирки. Збільшення NAG спостерігається у пацієнтів із ЦД та нормальбумінурією, передуючи появі МАУ. У роботі Cristina Gluhovschi зазначено, що значне підвищення NAG діагностується у пацієнтів із поганим глікемічним контролем (HbA1 > 8 %). За даними багатьох авторів, NAG позитивно корелює з сироватковими цистатином С, креатиніном, альбумінурією, тривалістю захворювання та метаболічним контролем [5, 7].

Причиною підвищення NAG у сечі є гемодинамічні зміни в каналцях внаслідок ренальної гіпоксії [17].

На ранніх етапах нефропатії підвищується тиск під час процесів фільтрації та знижується негативний заряд на мембрані, що призводить до збільшення кількості фільтрованих протеїнів, активації лізосом та підвищення рівня NAG у сечі [18].

Чимало досліджень підтверджують підвищення у сечі лізосомальних протеїнів тубулярного відділу нирок до розвитку МАУ. У пацієнтів із ЦД 2-го типу та-

кож виділяють значне підвищення NAG у сечі порівняно з контрольною групою [19, 20].

За результатами багатьох досліджень, NAG є одним із кандидатів до панелі біомаркерів ранньої діагностики ДН.

З огляду на роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у розвитку ушкодження нирок перспективним є дослідження такого біомаркера, як *ангіотензинперетворюючий фермент-2 (ACE-2, angiotensin-converting enzyme-2)*. Цей ензим виступає у ролі протектора в разі ДН та є ендогенним негативним регулятором РААС. ACE-2 формує Ang 1–7 з ангіотензиногену II та Ang 1–9 з ангіотензиногену I за допомогою нейтральної ендопептидази. ACE-2, Ang 1–7, MAS (рецептор до Ang 1–7) у досить значній кількості знаходяться у нирках. ACE-2 розташовується у перехідній зоні проксимальних канальців та у меншій кількості — у клітинах клубочкового відділу та ниркових судинах. Нещодавні дослідження демонструють підвищення рівня ACE-2 у сечі пацієнтів із ЦД 1-го типу ще до появи альбумінурії. Хоча Sonoо Mizuігі та колеги продемонстрували зниження рівня ACE-2/Ang 1–7/MAS у пацієнтів із ДН у разі ЦД 2-го типу [2, 21, 22].

Ангіотензиноген (angiotensinogen) утворюється у клітинах проксимальних канальців нирок, є маркером активації РААС, яка бере участь у розвитку травмування структури нирок у разі формування гіпертензії. Гіпертензія у нирці можлива при нефропатіях різного генезу, зокрема спричинених ЦД. За результатами багатьох досліджень, визначення підвищеного рівня ангіотензиногену передувало розвитку мікроальбумінурії у пацієнтів із ЦД 1-го типу. Виявлене його значне підвищення у пацієнтів із діабетом і нормальбумінурією порівняно з контрольною групою [5, 6].

Ретинол-зв'язуючий протеїн (RBP, retinol binding protein) належить до низькомолекулярних білків (21 kDa) з сімейства ліпокалінів, який продукується у печінці та зрілих адипоцитах. Процеси його фільтрації відбуваються у клубочках, потім RBP майже повністю реабсорбується у проксимальних канальцях нирок. У раб білок надходить у зв'язаній формі з ретинолом та транстиретином. За деякими джерелами, підвищення RBP у сечі спостерігалось у пацієнтів із діабетом і макро- та мікрораскулярними ускладненнями, підтверджуючи предикторну функцію RBP. Також підвищення уринарного RBP відзначалось у пацієнтів із діабетом і нормальбумінурією та значно корелювало з NAG та альбуміном сечі, глікозильованим гемоглобіном. Необхідно звернути увагу на дані щодо кореляції із сироватковим та уринарним креатиніном, кліренсом креатиніну та тривалістю діабету [7, 11].

Альфа-1-мікроглобулін (A1M, alpha-1-microglobulin) — це протеїн із низькою молекулярною масою (27 kDa), який проходить через клубочкові структури та реабсорбується у проксимальних канальцях нирки. Підвищення концентрації цього маркера у сечі вказує на дисфункцію тубулярного відділу нирок. У багатьох дослідженнях зазначено ранню появу A1M до виявлення мікроальбумінурії, але Cristina Gluhovschi та інші в

оглядовій статті згадують про можливу відсутність A1M у пацієнтів з альбумінурією [3, 5].

Низкою дослідників спостерігалось значне підвищення маркера у пацієнтів із ЦД, його позитивна кореляція з альбумінурією, альбумін-креатиніновим співвідношенням, сироватковим цистатином С та негативна кореляція зі швидкістю клубочкової фільтрації. Підвищення рівня сечового A1M у пацієнтів із діабетом і нормальбумінурією дозволяє дійти висновку про першочергове ураження тубулярного відділу нирки при діабеті [7].

В іншому дослідженні дорослих та дітей із ЦД 1-го типу відзначалась позитивна кореляція A1M з тривалістю ЦД, глікозильованим гемоглобіном та рівнем глюкози крові. Показник є важливим для ранньої діагностики ДН та потребує подальшого вивчення. Відносно невеликі фінансові витрати також віддають A1M перевагу серед інших біомаркерів ураження нирок у пацієнтів із ЦД [23].

β2-мікроглобулін (B2M, beta-2-microglobulin) — низькомолекулярний протеїн (11,8 kDa), що продукується клітинами, які експресують антигени комплексу гістосумісності класу I. Він фільтрується у клубочках та майже у повному обсязі реабсорбується проксимальними канальцями. У дітей із ЦД 1-го типу було виділено значне підвищення маркера в сечі порівняно з контрольною групою, а також позитивну кореляцію з тривалістю хвороби та глікемічним контролем. Підвищення B2M сечі у пацієнтів із діабетом спостерігалось при мікро-, макро- та нормальбумінурії. Визначення B2M у сечі є корисним індикатором тубулярної дисфункції та прогностичним маркером стосовно ДН [7, 20].

Експресія мРНК B2M у клітинах сечового осаду більша у пацієнтів із ЦД 1-го типу та ДН порівняно зі здоровою групою, що свідчить про розвиток тубулоінтерстиціального ураження. Також відзначена позитивна кореляція з альбумін-креатиніновим співвідношенням та негативна кореляція зі швидкістю клубочкової фільтрації. B2M стимулює моноцити до секреції прозапальних цитокінів, а саме TNF-α, IL-1, -6, -8 та -10 [24].

Практично невідомою широкому загалу є роль фетуїну A (fetuin A), адипонектину та кластерину у діагностиці ДН.

Фетуїн A (fetuin A) — це глікопротеїн, який синтезується клітинами паренхіми печінки та має масу 55–59 kDa. Актуальними є дослідження його ролі при діабеті, захворюваннях нирок та прогресуванні пухлинного процесу. Тільки фетуїн A та інсулін мають властивість прикріплюватись до фібронектину типу III, який є складовою позаклітинної частини інсулінового рецептора. Інсулін активує тирозинкіназу, яка відповідає за транспорт глюкози, а фетуїн A, навпаки, перешкоджає активації тирозинкінази. Фетуїн A належить до протизапальних білків гострої фази. Впливаючи як модулятор запалення на β-клітини підшлункової залози, фетуїн A сприяє резистентності до інсуліну [25–27].

На синтез фетуїну A впливають ушкодження клітин та інфекційні процеси. Подібні зміни спостерігаються також у разі розвитку ДН на тлі ЦД [28].

Таблиця 1. Діагностичні особливості маркерів ДН

Маркер	Місце синтезу	Відділ ураження нирки
KIM-1	Апікальна мембрана проксимальних канальців нирок	Тубулярний (проксимальні канальці)
L-FAB	Клітини проксимальних канальців нирки	Тубулярний (проксимальні канальці)
NGAL	Нейтрофіли та клітини ниркових канальців	Тубулярний (проксимальні та дистальні канальці)
Cystatin C	Ядровмісні клітини	Гломерулярний та тубулярний (проксимальні канальці)
NAG	Проксимальні канальці	Тубулярний (проксимальні канальці)
ACE-2	Проксимальні канальці	Тубулярний (проксимальні канальці)
Angiotensinogen	Проксимальні канальці	Тубулярний (проксимальні канальці)
RBP	Клітини печінки, зрілі адипоцити	Тубулярний (проксимальні канальці)
A1M	Клітини печінки та нирок	Тубулярний (проксимальні канальці)
B2-microglobulin	Ядровмісні клітини	Гломерулярний та тубулярний (проксимальні канальці)
Fetuin A	Паренхіма печінки	Тубулярний (проксимальні канальці)
Adiponectin	Адипоцити, тубулярний відділ нирок	Гломерулярний та тубулярний (проксимальні канальці)
Clusterin	Тубулярний відділ нирок	Тубулярний (проксимальні та дистальні канальці)

Адипонектин — мономерний глікопротеїн, який становить 0,01 % від загальної кількості сироваткових білків. Синтезується в епітеліальних клітинах тубулярного відділу нирок та адипоцитах із подальшою модифікацією у різні мультимери (низько-, середньо- та високомолекулярні). Ожиріння, ЦД та атеросклероз характеризуються зниженими концентраціями адипонектину у сироватці. Вказаний протеїн знижує оксидативний стрес, захищає ниркові подоцити від апоптозу, зменшує індуковане ангіотензином запалення у клітинах проксимальних канальців нирок. Тому у пацієнтів із захворюванням нирок внаслідок метаболічних порушень рівень адипонектину підвищується. Підвищення пов'язують із захисною реакцією адипонектину у відповідь на протеїнурію [29–31].

Лікування шурів введенням адипонектину призвело до зникнення альбумінурії та зниження клубочкових маркерів оксидативного стресу [32].

Кластерин (CLU) є глікопротеїном, наявним у різних тканинах та біологічних рідинах організму. Він бере участь у ремоделюванні мембран, транспортуванні ліпідів, інгібуванні комплементу та апоптозі. Високий рівень CLU був виявлений у клітинах тубулярного відділу нирок. Тому сечовий кластерин може бути використаний як маркер тубулярного ураження нирки при розвитку та прогресуванні ДН [33, 34].

Існують дві форми кластерину — секреторна та нуклеарна. Секреторний кластерин є компонентом ліпопротеїдів високої щільності та функціонує як інгібітор оксидативного стресу. Нуклеарна форма відповідає за процеси каспази-3 незалежного апоптозу. При індукованому стрептозотоцином діабеті дослідники спостерігали збільшення вмісту секреторної форми кластерину у клубочках та канальцях нирок. Стосовно нуклеарної форми кластерину відзначалася імунореактивність у

подоцитах, мезангіальних клітинах та уражених клітинах ниркових канальців [35].

Згідно з опрацьованими джерелами, для зручності сформовано таблицю діагностичних особливостей вищезгаданих маркерів ДН (табл. 1).

Висновки

Мікроальбумінурія не є запорукою успіху ранньої діагностики ДН, особливо у пацієнтів дитячого віку. У зв'язку з недосконалістю раннього виявлення ДН у дітей існує потреба у створенні панелей потенційних біомаркерів. Патологічні процеси у нирках спостерігаються навіть у пацієнтів із ЦД 1-го типу та нормальбумінурією, тому інформація щодо нових вірогідних біомаркерів ураження нирок є актуальною потребою для дослідників та практичних лікарів. Ураження тубулоінтерстиціального відділу передусім ураженню клубочкового апарату нирок, тому відповідні маркери потребують більш детального вивчення та аналізу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. IDF Diabetes Atlas-8th Edition. Available from: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Accessed: 2017.
2. Campion C, Sanchez-Ferraz O, Batchu S. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. *Can J Kidney Health Dis.* 2017 May 22;4:2054358117705371. doi: 10.1177/2054358117705371.
3. Uwaezuoke S. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017 Aug 17;10:221-231. doi: 10.2147/IJNRD.S143186.
4. Omar M, Rezk M, El-Kafoury A, Kandil M. Microalbuminuria and glycated hemoglobin in children with type 1 diabetes melli-

- tus. *Alexandria Journal of Medicine*. 2015;51(1):83-88. doi: 10.1016/j.ajme.2014.04.005.
5. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4626125. doi: 10.1155/2016/4626125.
 6. Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2018 Feb 8;2018:2852398. doi: 10.1155/2018/2852398.
 7. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic nephropathy. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4647685. doi: 10.1155/2016/4647685.
 8. Ahmed S, Hamed M. Kidney injury molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy Egyptian patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2015 Feb 25;14:6. doi: 10.1186/s40200-015-0131-8.
 9. Maidannyk VG, Murenko AN. Informativity of modern of diabetic nephropathy in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014;5(3):55-70. (In Russian).
 10. Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Ichikawa D, et al. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23;424:104-8. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.020.
 11. Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Biomark Insights*. 2016 Feb 16;11:31-40. doi: 10.4137/BMI.S33191.
 12. Velkov VV. Cystatin C and NGAL — the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;2:38-43. (In Russian). doi: 10.17116/labs20154238-43.
 13. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kosteria I, et al. NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones (Athens)*. 2015 Apr-Jun;14(2):232-40. doi: 10.14310/horm.2002.1520.
 14. Hafez MH, El-Mougy FA, Makar SH, Abd El Shaheed S. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. *Iran J Kidney Dis*. 2015 Mar;9(2):126-31.
 15. Nowak N, Skupien J, Smiles AM, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1198-1206. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.024.
 16. Szirmay B, Kustan P, Horvath-Szalai Z, et al. Novel automated immune turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C determinations. *Bioanalysis*. 2018 Mar 1;10(6):377-384. doi: 10.4155/bio-2017-0228.
 17. Damman K, Masson S, Hillege HL, et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Oct;1(5):417-24. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007.
 18. Zhang X, Zhou H, Li Y. Combined detection of urinary micro albumin, α 1-microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the early diagnosis of diabetic nephropathy. *Pak J Med Sci*. 2017 Nov-Dec;33(6):1324-1327. doi: 10.12669/pjms.336.13168.
 19. Asare-Anane H, Twum F, Kwaku Ofori E, et al. Urinary lysosomal enzyme activities and albuminuria in Ghanaian patients with type 2 diabetes mellitus. *Disease Markers*. 2016;2016:2810639. doi: 10.1155/2016/2810639
 20. Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic Value of Tubulointerstitial Lesions, Urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase, and Urinary β 2-Microglobulin in Patients with Type 2 Diabetes and Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Apr 7;11(4):593-601. doi: 10.2215/CJN.04980515.
 21. Abuhashish HM, Ahmed MM, Sabry D, Khattab MM, Al-Rejaie SS. ACE-2/Ang1-7/Mas cascade mediates ACE inhibitor, captopril, protective effects in estrogen-deficient osteoporotic rats. *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92:58-68. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.062.
 22. Mizuiri S, Nishizawa Y, Hamanoue M, et al. ACE2- Ang 1-7-MAS axis in human diabetic nephropathy. *J Nephrol Therapeutic*. 2012;S2:005. doi:10.4172/2161-0959.S2-005.
 23. Saif A, Soliman N. Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes*. 2017 Jan;9(1):61-64. doi: 10.1111/1753-0407.12383.
 24. Monteiro MB, Thieme K, Santos-Bezerra DP, et al. Beta-2-microglobulin (B2M) expression in the urinary sediment correlates with clinical markers of kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Metabolism*. 2016 Jun;65(6):816-24. doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.012.
 25. Ochieng J, Nangami G, Sakwe A, et al. Impact of Fetuin-A (AHSG) on Tumor Progression and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 29;19(8). pii: E2211. doi: 10.3390/ijms19082211.
 26. Zhou ZW, Ju HX, Sun MZ, Chen HM, Fu QP, Jiang DM. Serum fetuin-A levels in obese and non-obese subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2018 Jan;476:98-102. doi: 10.1016/j.cca.2017.11.023.
 27. Aroner SA, St-Jules DE, Mukamal KJ, et al. Fetuin-A, glycemic status, and risk of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:224-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.029.
 28. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*. 2012 Jun;12(5):625-33.
 29. Nigro E, Scudiero O, Ludovica Monaco M, et al. Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: association with insulin-resistance. *Cytokine*. 2017 Jun;94:8-13. doi: 10.1016/j.cyto.2016.12.018.
 30. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Comp Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.
 31. Brunner HI, Gulati G, Klein-Gitelman MS, et al. Urine biomarkers of chronic kidney damage and renal functional decline in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jan;34(1):117-128. doi: 10.1007/s00467-018-4049-5.
 32. Ahmedova SU, Daminova MN, Kadyrova ZS. Role of obesity in the progression of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;6(78):87-90. doi: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81865. (in Russian).
 33. Zeng XF, Lu DX, Li JM, et al. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study. *BMC Nephrol*. 2017 Jul 12;18(1):233. doi: 10.1186/s12882-017-0620-8.
 34. Kim SS, Song SH, Kim JH, et al. Urine clusterin/apolipoprotein J is linked to tubular damage and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug;87(2):156-164. doi: 10.1111/cen.13360.
 35. Park S, Mathis KW, Lee IK. The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Mar;15(1):45-53. doi: 10.1007/s11154-013-9275-3.

Отримано/Received 01.07.2019

Рецензовано/Revised 17.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2019

Information about authors

Andrii M. Loboda, MD, Director of the Medical Institute, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine
Iryna Shandyba, PhD student, Department of Pediatrics, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Medical Institute of Sumy State University and is part of the planned scientific theme (State Registration № 76.04.17.0899/0117U004937). The research funding institution is the MH of Ukraine.

Лобода А.Н., Шандыба И.А.

Сумской государственной университет, медицинский институт, г. Сумы, Украина

Возможности диагностики и предупреждения развития диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Резюме. Стремительное распространение сахарного диабета (СД) 1-го типа сделало приоритетным исследование указанной патологии у лиц детского возраста. Диабетическая нефропатия (ДН) относится к наиболее распространенным осложнениям СД и характеризуется поражением сосудов почек, развитием гломерулосклероза и впоследствии хронической почечной недостаточности. Основной задачей докторов является своевременная диагностика ДН и назначение адекватной терапии. Бессимптомное течение заболевания на ранних этапах усложняет диагностические и профилактические меры. Микроальбуминурия (МАУ) развивается через 5–7 лет после постановки диагноза СД и не является основным показателем поражения почечных структур на ранних стадиях ДН. Биомаркеры играют важную роль в ранней диагностике, анализе прогрессирования патологического процесса и назначении адекватных лечебных мероприятий. Целью обзора является рассмотрение потенциальных ранних биомаркеров ДН и их структурно-функциональная характеристика. Для

написания статьи использован поиск через наукометрические базы данных Scopus и Web of Science. В обзоре собрана информация о 13 маркерах функциональных нарушений клубочково-тубулярного аппарата почки. Рассмотрен каскад метаболических нарушений, пусковым фактором которых является гипергликемия. Представлены последствия активации процессов оксидативного стресса, воспаления и фиброза на уровне клубочково-тубулярного аппарата почки. Отмечены корреляционные связи, целесообразность использования маркеров у пациентов разного возраста и с разной продолжительностью заболевания СД 1-го типа. Представленные биомаркеры являются кандидатами в панель диагностических маркеров ДН и дополнением к сформировавшимся стандартам диагностики поражения тубулоинтерстициального аппарата почки при СД. Предупреждение развития осложнений СД остается актуальной задачей для современных исследователей.

Ключевые слова: обзор; сахарный диабет 1-го типа; дети; диабетическая нефропатия; биомаркеры

A.M. Loboda, I.O. Shandyba

Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine

Possibilities of the diagnosis and prevention of diabetic nephropathy development in children with type 1 diabetes mellitus

Abstract. The rapid increase in the prevalence of type 1 mellitus (DM) has made the study of this pathology in children a priority. Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes mellitus and is characterized by damage to the kidney vessels, development of glomerulosclerosis and chronic renal failure in the future. The asymptomatic course of the disease in the early stages complicates the diagnostic and prophylactic actions. Microalbuminuria develops 5–7 years after diagnosis of diabetes and is not the main indicator of kidney damage in the early stages of DN. Biomarkers play an important role in early diagnosis, analysis of the progression of the pathological process and adequate treatment. The purpose of the review is to study potential early biomarkers of DN and their structural and functional characteristics. For writing the article, a search was made on the Scopus and Web of Science databases. The review contains informa-

tion about 13 markers of functional impairment of the glomerular tubular apparatus of the kidney. The consequences of activation of oxidative stress, inflammatory and fibrotic processes at the level of the glomerular and tubular kidney apparatus are presented. A cascade of metabolic disturbances was considered, the trigger factor of which is hyperglycemia. The correlations, the expediency of using markers in patients of different ages and with different durations of type 1 diabetes were revealed. The biomarkers presented are candidates for the panel of diagnostic markers for DN and an addition to the existing standards for diagnosing lesions of the tubulointerstitial apparatus of the kidneys in case of DM. Prevention of diabetic complications remains an urgent task for modern researchers.

Keywords: review; diabetes mellitus type 1; children; diabetic nephropathy; biomarkers