

ЭНДОТЕЛИН -1 И МОЧЕВОЙ ЛИПОКАЛИН -ПРЕДИКТОРЫ ВТОРИЧНЫХ НЕФРОПАТИЙ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

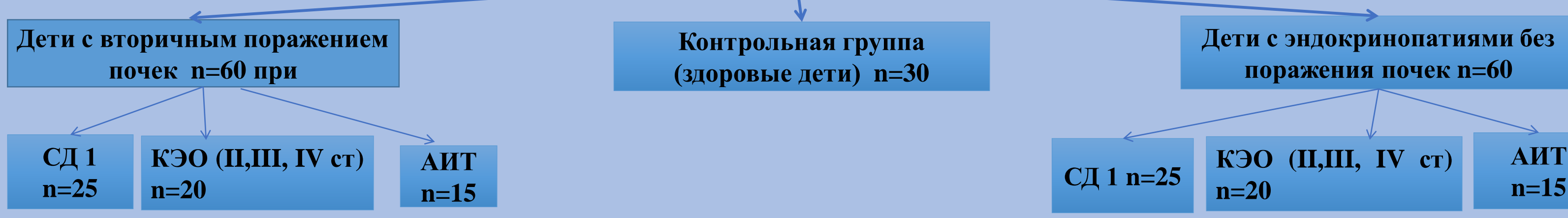


к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Л.В. Куценко
 Научный руководитель: ЗДН РФ, д.м.н., профессор, ЗВ РФ А.А. Вялкова
 ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
 Кафедра факультетской педиатрии, г.Оренбург

Актуальность
 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. Установлено, что дисфункция эндотелиальных клеток коррелирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления и является ранним признаком ренального повреждения [1,2,3,4,5].

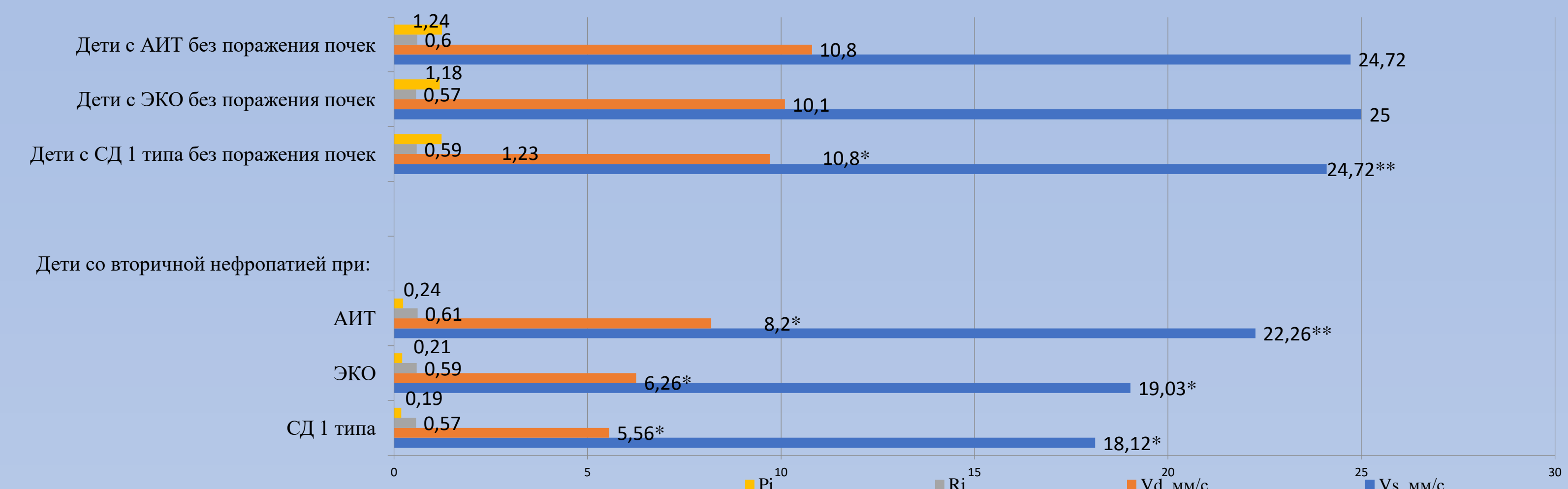
Цель исследования
 Определить клиническое значение эндотелина-1 (ЭТ-1) и липокалина, ассоциированного с желатинойзой нейтрофилов (NGAL) при вторичных нефропатиях у детей с эндокринными заболеваниями.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ
 Настоящее исследование выполнено на клинической базе кафедры факультетской педиатрии (детское эндокринологическое отделение ГАУЗ «ОДКБ») и клинико-диагностической лаборатории научно-инновационного центра координации исследований ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

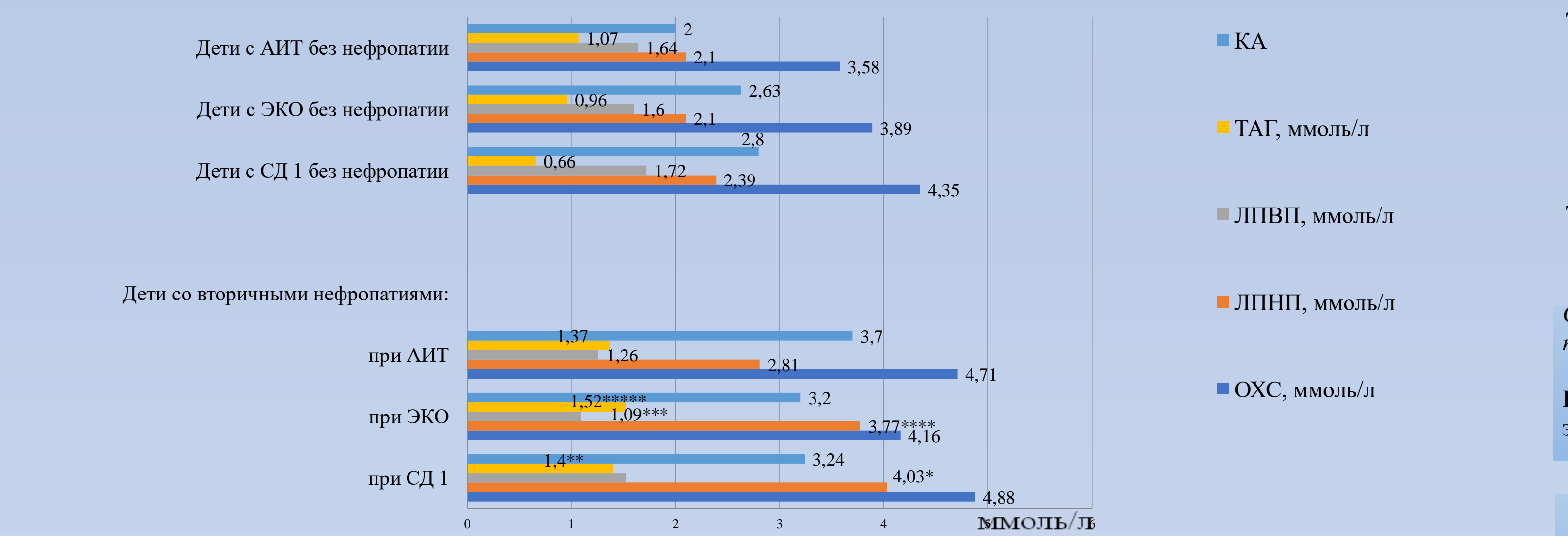


Всем детям проведено комплексное обследование с оценкой уровня микроальбуминурии (МАУ), структурного состояния почек и внутрисосудистой гемодинамики (по данным УЗИ почек с доплерографией почечных сосудов и цветовым доплерокартированием), показателей функции почек (скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тубулярных функций).

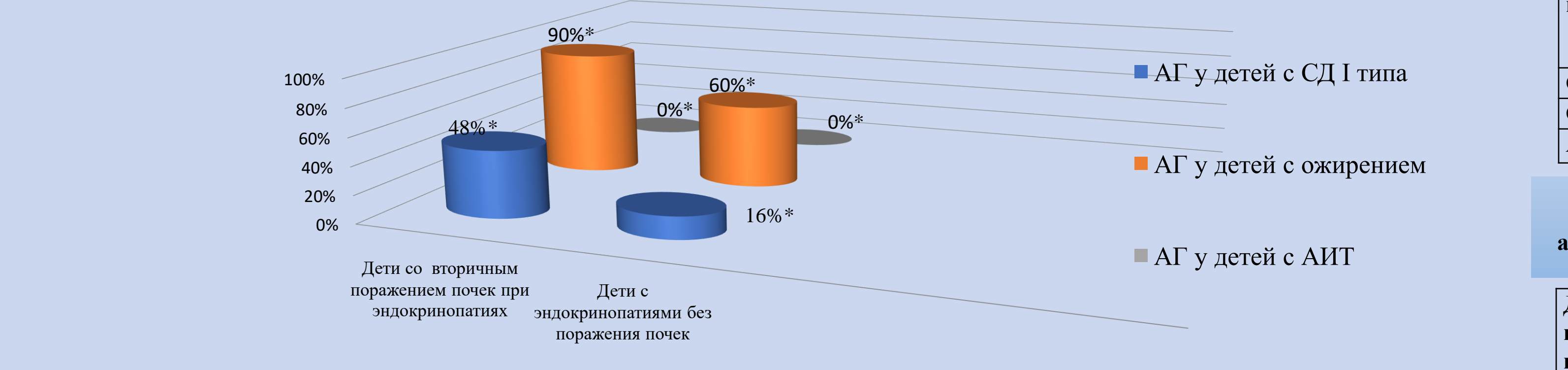
**Определение экскреции с мочой факторов роста (NGAL); эндотелина -1 (ЭТ-1) в крови (n=120).
 Допплерография сосудов почек, ЦДК, ДГ (n=120)**



Статистически значимые различия при * – p = 0,000000; ** – p = 0,001461
Рисунок 5 – Характеристика показателей внутрисосудистой гемодинамики у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях



Статистически значимые различия при * – p = 0,048931, ** – p = 0,031054, *** – p = 0,015047, **** – p = 0,008366, ***** – p = 0,012247
Рисунок 6 – Показатели липидного спектра крови у детей со вторичным поражением почек при эндокринопатиях

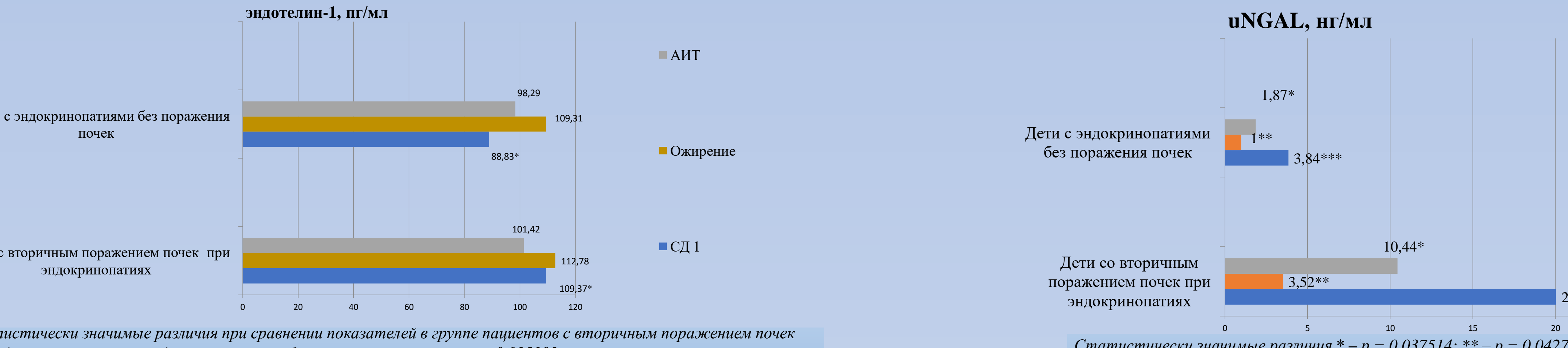
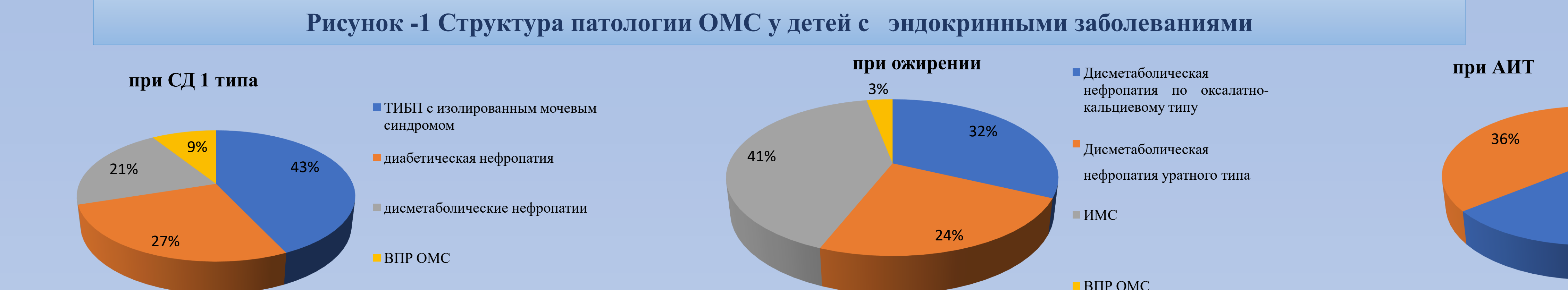


* – статистически значимые различия при p < 0,001
Рисунок 7 – Частота артериальной гипертензии у детей с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Задачи исследования
 1. Определить структуру и частоту поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей по данным госпитализируемых случаев.
 2. Определить особенности клинических, лабораторных, структурных и функциональных показателей почек, состояния внутрисосудистой гемодинамики у детей с эндокринной патологией.
 3. Оценить функциональное состояние сосудистого эндотелия и факторов роста в крови и моче у детей с нефропатиями при эндокринных заболеваниях.
 4. Обосновать клинико-патогенетическую информативность биомаркеров поражения почек и разработать алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей.

Результаты и обсуждение
 Вторичные нефропатии у детей выявлялись в 36 % случаев. В структуре вторичных нефропатий при эндокринных заболеваниях у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) преобладали ТИБП с изолированным мочевым синдромом (43 %) и диабетическая нефропатия (27 %); реже (21 %) – дисметаболические нефропатии оксалатно-кальциевого и уратного типа; у 9 % детей с СД 1 типа выявлены врожденные пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС, чаще (98 %) – осложненных инфекцией мочевой системы (ИМС). В структуре заболеваний почек у детей с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) преобладали дисметаболические нефропатии (56 %) оксалатно-кальциевого (32 %) и уратного (24 %) типа; реже встречались ИМС (41 %) и ВПР ОМС (гидронефроз 1-й степени, неполное удвоение почки) – 3 %. Тогда как у детей с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) выявлены дисметаболические нефропатии (100 %) оксалатно-кальциевого (64 %) и уратного (36 %) типа (Рис.1).
 Уровень эндотелина-1 в крови и NGAL в моче у пациентов со вторичными нефропатиями достоверно выше по сравнению с пациентами без нефропатий и здоровыми детьми: при СД 1 уровень ЭТ-1 составил 109,37±8,73 пг/мл и NGAL 20,03±5,92 нг/мл, КЭО- 112,78±3,48 пг/мл, 3,52±1,20 нг/мл, соответственно; при АИТ уровень ЭТ-1 101,2±8,34 пг/мл, NGAL 10,44±3,89 нг/мл, (p<0,05) (Рис 2,3,4).
 Средний показатель систолической и диастолической скорости внутрисосудистого кровотока у детей с нефропатиями статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без поражения почек.
 У 72% детей с нефропатиями и 33% детей без нефропатий выявлена артериальная гипертензия (АГ) (p<0,05) (Рис.7). У 100% детей с нефропатиями выявлена гиперфильтрация (p<0,05), у 60%-микроальбуминурия (МАУ) при отсутствии МАУ у детей без поражения почек.
 У детей с диабетической нефропатией (ДН) при СД 1 типа уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триацилглицеридов (ТАГ) был достоверно выше по сравнению с пациентами с СД 1 типа без поражения почек (4,03 ± 0,70 и 1,4 ± 0,18 ммоль/л, 2,39 ± 0,41 и 0,66 ± 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 холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (3,77 ± 0,28, 1,52 ± 0,16 и 1,09 ± 0,16 ммоль/л; 2,10 ± 0,53, 0,96 ± 0,14 и 1,6 ± 0,12 ммоль/л, p < 0,05).
 У детей со вторичными нефропатиями при эндокринных заболеваниях установлена прямая корреляция между уровнем МАУ, ЛПНП и показателем СКФ; обратная - с показателями систолической и диастолической скорости кровотока (Vs и Vd); при СД 1 и ожирении увеличение уровня МАУ ассоциирует с повышением ЛПНП, увеличением СКФ и снижением показателей Vs и Vd (r = -0,86; 0,89; -0,74; -0,69; r = 0,81; 0,46; -0,79; -0,52). У детей с АИТ увеличение СКФ ассоциирует с нарастанием уровня МАУ и снижением параметров внутрисосудистого кровотока (Vs, Vd), (r = 0,61; -0,54; -0,43).
 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 КЭО 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.
 У пациентов со вторичными нефропатиями установлена прямая корреляция уровня NGAL, ЭТ-1 с уровнем гиперфильтрации (p<0,05), МАУ (p<0,05), артериальной гипертензией (АГ) (p<0,05); обратная - с параметрами внутрисосудистой гемодинамики, (p<0,05) (Табл. 1,2,3,4,5).
 Установленная взаимосвязь уровня профибротических медиаторов и уровня МАУ, СКФ, липидного обмена с параметрами внутрисосудистого 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].

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 – дисметаболические нефропатии с оксалатно-кальциевой (32 %) и уратной (24 %) 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 внутрисосудистой гемодинамики; повышением АД и гиперфильтрацией, 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, -ндотелина-1 в крови) на фоне декомпенсации углеводного обмена (повышение уровня HbA1c), гиперфильтрации, нарастания МАУ, снижения показателей внутрисосудистой 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, эндотелина-1 в крови) в сочетании с нарушением липидного обмена, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией.
 5. Повышение показателей эндотелиальной дисфункции (NGAL в моче, эндотелина-1 в крови) на фоне гиперфильтрации, 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 профибротических факторов и показателей эндотелиальной дисфункции (NGAL в моче, PDGF, PAI-1, эндотелина-1 и гомоцистена в крови), которые коррелируют со снижением показателей внутрисосудистой гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs) и цветового доплерокартирования (ЦДК), с увеличением уровня микроальбуминурии и альбуминурии/протеинурии, увеличением скорости клубочковой фильтрации, артериальной гипертензией.
 Для оптимизации диагностики вторичного поражения почек разработан алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей (Схема 1).



Статистически значимые различия при сравнении показателей в группе пациентов с вторичным поражением почек при эндокринопатиях и с эндокринопатиями без поражения почек при p = 0,025392
Рисунок 2 Сравнительная характеристика уровня эндотелина-1 у детей с вторичным поражением почек при эндокринопатиях.

Таблица – 1. Взаимосвязь параметров эндотелиальной дисфункции и профибротических факторов с уровнем СКФ у пациентов с вторичным поражением почек при эндокринопатиях.

Дети с вторичным поражением почек при:	Фактор	NGAL	ЭТ-1
СД 1 типа	СКФ	0,64	0,60
Ожирении	СКФ	0,27	0,29
АИТ	СКФ	0,22	0,24

Таблица – 3. Взаимосвязь параметров эндотелиальной дисфункции и профибротических факторов с показателями внутрисосудистой гемодинамики у пациентов с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Дети с вторичным поражением почек при:	Фактор	NGAL	ЭТ-1
СД 1 типа	Vs	-0,57	-0,49
	Vd	-0,33	-0,41
Ожирении	Vs	-0,44	-0,53
	Vd	-0,53	-0,49
АИТ	Vs	-0,62	-0,30
	Vd	-0,49	-0,31

Таблица – 2. Взаимосвязь параметров эндотелиальной дисфункции и профибротических факторов с уровнем альбуминурии у пациентов с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Дети с вторичным поражением почек при:	Фактор	NGAL	ЭТ-1
СД 1 типа	АУ	0,41	0,45
Ожирении	АУ	0,27	0,34
АИТ	АУ	0,46	0,34

Таблица – 4. Взаимосвязь параметров эндотелиальной дисфункции и профибротических факторов с показателями липидного обмена у пациентов с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Дети с вторичным поражением почек при:	Фактор	NGAL	ЭТ-1
СД 1 типа	ОХС	0,61	0,26
	ЛПНП	0,69	0,58
	ЛПВП	-0,34	-0,44
Ожирении	ТАГ	0,46	0,29
	ОХС	0,43	0,42
	ЛПНП	0,30	0,42
	ЛПВП	-0,27	-0,51
	ТАГ	0,38	0,64

Таблица – 5. Взаимосвязь параметров эндотелиальной дисфункции и профибротических факторов с показателями углеводного обмена, инсулином и HOMA-IR у детей с вторичным поражением почек при эндокринопатиях

Дети с вторичным поражением почек при:	Фактор	NGAL	ЭТ-1
Ожирении	Глюкоза крови	0,52	0,73
	Иммунореактивный инсулин	0,63	0,59
	HOMA-IR	0,82	ЭТ-1

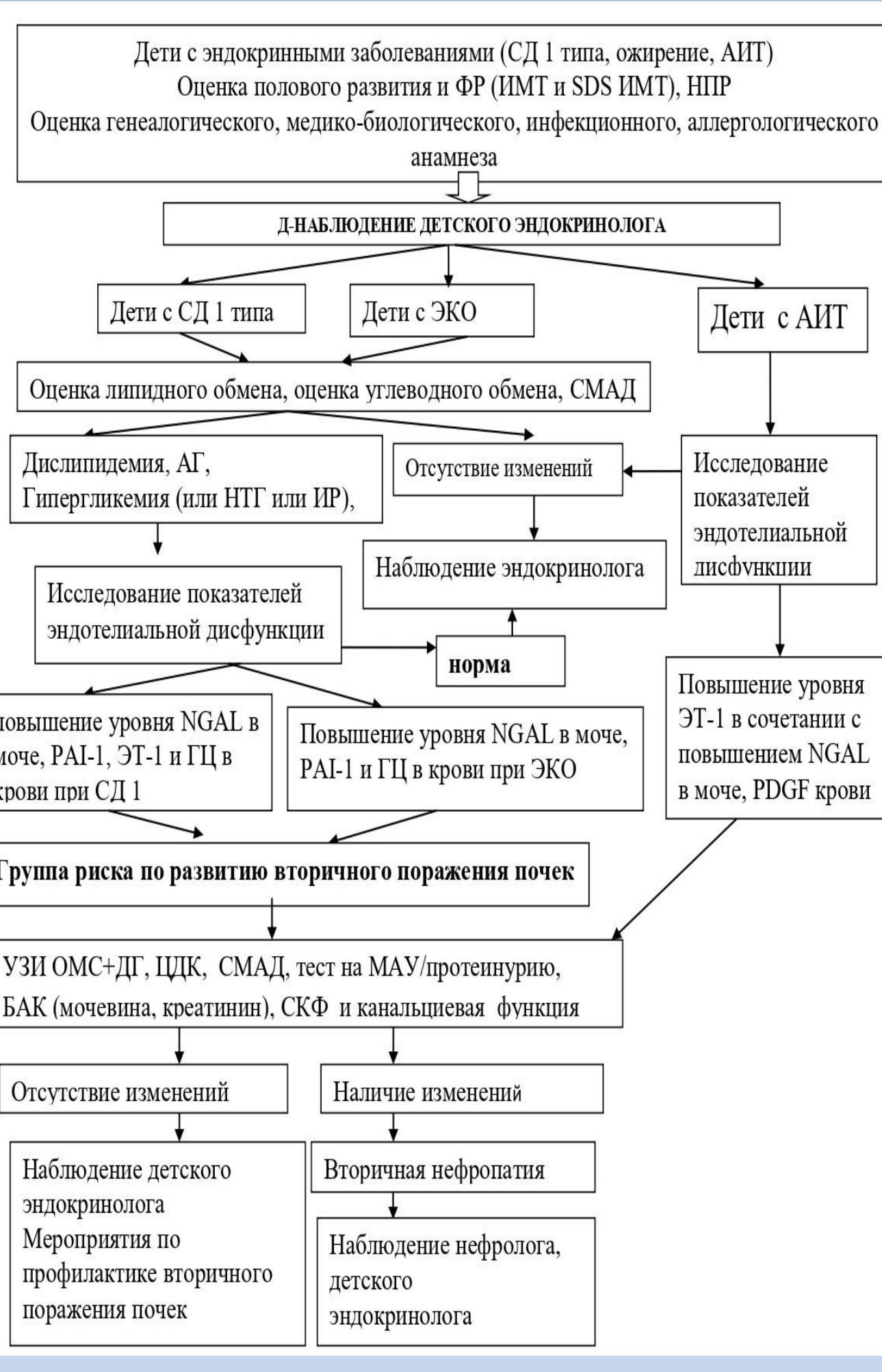


Схема 1 – Алгоритм диагностики вторичного поражения почек при эндокринных заболеваниях у детей

* – статистически значимые различия при p < 0,001
Рисунок 7 – Частота артериальной гипертензии у детей с вторичным поражением почек при эндокринопатиях