

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ФИБРОЗА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПОДОЦИТОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© М.И. Евлоева*, М.С. Арутюнова, Л.В. Никанкина, А.И. Слепцова, О.Н. Науменко, З.Т. Зураева, А.С. Северина, Н.П. Трубицына, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Комплексная оценка биомаркеров системного воспаления у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа (СД1), сопровождающегося кардиальной и почечной патологиями, может позволить стратифицировать пациентов по уровню воспалительной активности и помочь в поиске новых терапевтических возможностей профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ. Оценить маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением СД1 (≥ 20 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование состояло из 2-х этапов. В рамках первого этапа было проведено одноцентровое одномоментное исследование 133 пациентов. Из них 87 пациентов, у которых были доступны данные 10-летней давности, были включены во второй этап исследования с динамической оценкой показателей. Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2011 по 2024 гг. Пациенты были распределены на несколько групп: без хронической болезни почек (ХБП) и с ХБП на разных стадиях. Помимо стандартных лабораторных показателей, исследованы уровни матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), мозгового натрийуретического гормона (Na-proBNP), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), асимметричного диметиларгинина (ADMA), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), остеопонтина, рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNFRSF1A) и 2 (TNFRSF1B) типов, цистатина С в крови, нефрина, подоцина в моче с использованием коммерческих наборов в соответствии с рекомендациями производителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сохранная функция почек согласно критериям ХБП наблюдалась у 43,2% пациентов ($n=54$), остальные находились на различных стадиях ХБП. У лиц с ХБП отмечалось повышение уровней ADMA ($P<0,005$), TNFRSF1A и TNFRSF1B ($P<0,001$) и снижение уровня TGF- β 1 ($P<0,006$) по сравнению с лицами без ХБП. В группе динамического контроля ($n=87$) обнаружены статистически значимое повышение уровня TGF- β 1, нефрина, подоцина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ($P<0,001$) в течение периода наблюдения на фоне прогрессирования ХБП и ССЗ. В этой же группе определена обратная корреляционная связь (сильная и заметная) рСКФ с TNFRSF1A и TNFRSF1B, ADMA. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, рСКФ имела обратную связь с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), подоцин — положительную с острым повреждением почек (ОПП). При повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P=0,015$). Увеличение подоцина на 1 нг/мл ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P=0,047$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У лиц с длительным анамнезом СД1 определена значимая роль факторов эндотелиальной дисфункции, воспаления и фиброза, подоцитопатии в развитии и прогрессировании ХБП с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек; микрососудистые осложнения; макрососудистые осложнения; сердечно-сосудистые заболевания; подоцитопатия; эндотелиальная дисфункция; фиброз; воспаление.

MARKERS OF INFLAMMATION, FIBROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND PODOCYTOPATHY IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Madina I. Yevloeva*, Margarita S. Arutyunova, Liudmila V. Nikankina, Arina I. Sleptsova, Oksana N. Naumenko, Zamira T. Zuraeva, Anastasia S. Severina, Natalia P. Trubitsyna, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: A comprehensive assessment of biomarkers involved in the development of systemic inflammation in patients with long-term type 1 diabetes mellitus (T1D), accompanied by the development and progression of cardiac and renal pathology, may allow stratification of patients according to specific inflammatory activity and help in the search for new therapeutic prevention and treatment options.

AIM: To evaluate markers of inflammation, fibrosis, endothelial dysfunction, and podocytopathy in patients with prolonged course of T1D (≥ 20 years).



MATERIALS AND METHODS: The study consisted of 2 stages. In the first stage, a single-center, cross-sectional study of 133 patients was conducted. Of these, 87 patients with 10-year data available were included in the second stage of the study with dynamic assessment of parameters. All patients were examined and treated at the Endocrinology Research Centre of the Ministry of Health of Russia from 2011 to 2024. Patients were divided into several groups: without chronic kidney disease (CKD) and with CKD at different stages. In addition to standard laboratory parameters, the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), brain natriuretic hormone (NT-proBNP), transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1), asymmetric dimethylarginine (ADMA), monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1), osteopontin, and tumor necrosis factor receptors type 1 (TNFRSF1A) and type 2 (TNFRSF1B), cystatin C in blood, nephrin, podocin in urine were studied using commercial kits in accordance with manufacturers' recommendations. Based on the values of the regression coefficients, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) showed an inverse relationship with the development of chronic heart failure (CHF), while podocin exhibited a positive relationship with acute kidney injury (AKI). The risk of CHF decreased with every 1 mL/min/1.73 m² increase in eGFR, OR=1.12 (95% CI: 1.02–1.22, P=0.015). The risk of AKI increased with every 1 ng/mL increase in podocin level, OR = 1.43 (95% CI: 1.01–2.03, P=0.047).

RESULTS: According to the criteria of CKD, preserved kidney function was observed in 43.2% of patients (n=54), the rest were at various stages of CKD. The prevalence of late complications of diabetes among the examined patients was high and increased as renal dysfunction progressed. Individuals with CKD showed increased levels of ADMA (P<0.005), TNFRSF1A and TNFRSF1B (P<0.001) and decreased levels of TGF- β 1 (P<0.006) compared with those without CKD. In the dynamic control group (n=87), statistically significant increases in the levels of TGF- β 1, nephrin, podocin, a decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (P<0.001), and a statistical trend towards an increase in cystatin C during the follow-up period against the background of progression of renal and cardiovascular pathology were detected. In the same group, an inverse correlation (strong and noticeable) was determined between eGFR and TNFRSF1A and TNFRSF1B, ADMA.

CONCLUSION: In individuals with a long history of T1D, a significant role of factors of endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis, podocytopathy in the development and progression of CKD with involvement of the cardiovascular system in the pathological process has been determined.

KEYWORDS: chronic kidney disease; microvascular complications; macrovascular complications; cardiovascular diseases; podocytopathy; endothelial dysfunction; fibrosis; inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя манифестация сахарного диабета 1 типа (СД1) способствует развитию тяжелых сосудистых осложнений, что существенно снижает качество и продолжительность жизни пациентов в период профессиональной и социальной активности, когда человек достигает пика физической и умственной работоспособности, а также занимает ключевые позиции в обществе [1].

Диабетическая нефропатия (ДН) в рамках хронической болезни почек (ХБП) занимает 3 место среди прочих поздних осложнений СД в Российской Федерации (РФ) (до 20–30%) с увеличением с 21,5 до 27,1% (в 1,3 раза) за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов с СД1 [2]. Пациенты с СД1 и почечной патологией подвержены высокому риску развития терминальной ХБП (тХБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно ССЗ, по данным Базы клинко-эпидемиологического мониторинга СД, на территории РФ являются основными причинами смерти пациентов с СД1 (38,6%) [3]. Смертность от всех причин у лиц с ДН примерно в 30 раз выше, чем у пациентов с диабетом без нефропатии, и подавляющее большинство пациентов с ДН умирает от ССЗ до достижения тХБП [4].

Патологическое взаимодействие между почечной и сердечной дисфункцией при СД1, классифицируемое как нефрокардиальный синдром, требует тонкого понимания механизмов, общих для повреждений обеих систем. Развитие и прогрессирование ХБП и ССЗ при диабете обусловлено метаболическими и гемодинамическими факторами, нейрогормональной активностью, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом (ОС), активацией воспалительных и профиброзных путей, ми-

тохондриальной дисфункцией, стрессом эндоплазматического ретикулума, нарушением регуляции генов. Эти процессы взаимодействуют друг с другом в патологическом прямом цикле, в итоге приводя к функциональным и структурным аномалиям почек и сердечно-сосудистой системы (ССС).

Текущее лечение пациентов с СД1 и ХБП сосредоточено на контроле гликемии, ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и контроле факторов риска, включая артериальное давление (АД), дислипидемию, избыточный вес. Выявление специфических биомаркеров и новых механизмов, основанных на конкретных мишенях, имеют решающее значение для разработки подходов точной медицины к лечению и профилактике ХБП и ССЗ у лиц с СД1.

Убедительные данные указывают на то, что субклиническое хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН. Протеомное профилирование циркулирующих белков у субъектов из трех независимых когорт с СД1 и СД2 выявило чрезвычайно сильную воспалительную характеристику, состоящую из 17 белков, обогащенных членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), что было связано с 10-летним риском тХБП [5].

Воспалительная среда может вызывать и прямое повреждение кардиомиоцитов, что приводит к дисфункции миокарда. Кроме того, воспаление способствует формированию и прогрессированию атеросклероза, ключевого фактора развития ССЗ. Было описано несколько системных воспалительных биомаркеров, связанных с ССЗ, включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [6]. В экспериментальных моделях СД1 показаны повышенная инфильтрация макрофагами, высокие уровни

провоспалительных цитокинов ((фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов-1 β и 6 (IL-1 β и 6)), увеличение экспрессии молекулы адгезии, снижение активности разрушающей коллаген матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), что приводило к профибротическим реакциям и ремоделированию сердца [6, 7].

Наиболее важными провоспалительными цитокинами являются IL-6 и TNF- α , а основным фактором транскрипции, ответственным за инициирование провоспалительного ответа, является ядерный фактор транскрипции каппа-би (NF- κ B), нисходящие эффекты которого являются провоспалительными через регуляцию моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), TNF- α и IL-6 [8]. В последнее время исследования, посвященные изучению ДН, расширяют ряд потенциальных маркеров ее развития и прогрессирования. Выделены рецепторы 1-го (TNFRSF1A) и 2-го типов (TNFRSF1B) фактора некроза опухоли, задействованных в процессах воспаления, пролиферации, дифференцировке, миграции клеток и индукции их гибели [9].

Фиброз почек — наиболее распространенный гистологический признак ХБП, характеризующийся повышенным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) в интерстиции [10]. Подобные фиброзные изменения, реализуемые избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), факторов роста, накоплением конечных продуктов гликирования (AGE), профибротическими цитокинами, также наблюдаются в тканях сердца, что приводит к диабетическому поражению миокарда [11].

Белковые компоненты подоцитарной щелевой диафрагмы (ЩД) широко изучены как биомаркеры заболеваний почек. Основными белками этой группы являются нефрин — трансмембранный белок, внеклеточный домен которого является компонентом ЩД, и подоцин-мембранно-ассоциированный белок, взаимодействующий с цитоплазматическим доменом нефрина и отвечающий за соединение нефрина с актиновым цитоскелетом подоцитов. В исследовании FinnDiane пациентов с СД1 и разной степенью альбуминурии [12] нефрин мочи определен как возможный прогностический маркер раннего поражения почечного барьера на доальбуминурической стадии, причем чаще у женщин, чем у мужчин (35% vs 19%, $P=0,02$).

Список биомаркеров почечных и сердечно-сосудистых повреждений у лиц с СД1 неумолимо нарастает. Интеграция новых биомаркеров в диагностику и лечение ХБП и связанных с ней ССЗ является многообещающей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением СД1 (≥ 20 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучаемая популяция

Все участники исследования — пациенты с СД1 длительностью ≥ 20 лет.

Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2011 по 2024 гг.

Пациенты были распределены на несколько групп: без ХБП и с ХБП на разных стадиях. Критерии диагностики ХБП: расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI) и/или повышение соотношения альбумин/креатинин в утренней разовой порции мочи до 3–30 мг/ммоль (30–300 мг/г) (A2) и > 30 мг/ммоль (> 300 мг/г) (A3) или альбумина в утренней разовой порции мочи 20–200 мг/л и > 200 мг/л соответственно, или повышение скорости экскреции альбумина 30–300 мг/сутки, > 300 мг/сутки соответственно.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. В рамках **первого этапа** было проведено одноцентровое одномоментное исследование 133 пациентов. Из них 87 пациентов, у которых были доступны данные 10-летней давности, были включены во **второй этап** исследования с динамической оценкой показателей.

Методы

В клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией — к.м.н. Л.В. Никанкина) проведена оценка контроля углеводного обмена, исходя из определения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом жидкостной ионнообменной хроматографии «Diasat» («BioRad», США). Функциональное состояние почек оценивалось путем определения рСКФ по уровню креатинина сыворотки крови и альбуминурии. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-EPI [12]: СКФ (мл/мин/1,73 м²) = $141 \times [\text{min креатинин плазмы (мг/дл) / к или 1}]^\alpha \times [\text{max креатинин плазмы (мг/дл) / к или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018$ (для женщин) $\times 1,159$ (для представителей негроидной расы). κ — 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α — (–0,329) для женщин и (–0,411) для мужчин, креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) $\times 88,4$. Альбуминурия оценивалась в утренней порции мочи на автоматическом анализаторе «ARCHITECT c8000 pro (Abbott, США) с использованием реактивов того же производителя согласно стандартной методике. Биохимические показатели крови (холестерин общий, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды, креатинин, мочевины, кальций общий, альбумин, фосфор, железо, ферритин, трансферрин, общий белок, натрий, калий, хлор) оценивались на аппарате ARCHITECT c8000 (Abbott, США), паратгормон (ПТГ) — на электрохемилуминесцентном анализаторе Cobas 6000 («Roche», Германия) с использованием реактивов того же производителя согласно стандартной методике. Исследование MMP-9, MCP-1, TNFRSF1A, TNFRSF1B, мозгового натрийуретического пептида (Na-proBNP), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), асимметричного диметиларгинина (ADMA), остеопонтина, цистатина С в крови, нефрина и подоцина в моче проводилось с использованием коммерческих наборов в соответствии с рекомендациями производителей.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате iE 33 Xmatrix (Agilent Technologist, США). С целью оценки распространенности атеросклеротического поражения периферических артерий всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА),

артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате Voluson expert E8 (General Electric Medical Systems). Ключевым критерием для диагностики гемодинамически значимого стеноза являлось сужение просвета артерии более чем на 50%.

Офтальмологическое исследование проводилось всем пациентам на базе «Лечебно-диагностического отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Диагноз «Диабетическая ретинопатия» (ДР) верифицировался согласно действующей классификации стадий ДР. Диагнозы «Диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы (СДС), диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП)» верифицированы специалистами отделения диабетической стопы.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v.13 (StatSoft, США), Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 22, 2013). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных в виде абсолютных и относительных частот. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Для сравнения зависимых наблюдений по количественным и порядковым признакам применен критерий Уилкоксона, для сравнения зависимых наблюдений — ANOVA Краскела-Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом. Сравнение количественных данных при последовательных измерениях выполнялось с помощью критерия Уилкоксона. Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения P в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости P_0 при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Значения P в диапазоне от критического до 0,05 интерпретировали как индикаторы статистической тенденции

Этическая экспертиза

Протокол исследования №18 от 12 октября 2022 г. был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, принято положительное решение. Информированные согласия пациентов по поводу участия в исследовании были получены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, включенных в 1 этап исследования, представлена в табл. 1.

При анализе возраста манифестации СД1 получены следующие данные: дебют СД1 в возрасте до 7 лет наблюдался у 19 (14,3%) пациентов, от 7 до 17 лет — у 81 (60,9%), от 18 лет и старше — у 33 (24,8%) исследуемых. СД1 дебютировал с кетоацидотической комы у 17 (12,8%) пациентов, диабетического кетоацидоза — у 45 (33,8%). В анамнезе хотя бы 1 гипогликемическая или гипергликемическая комы развились у 24 (18%) и 35 (26,3%) пациентов соответственно. Эпизоды острого повреждения почек (ОПП) отмечались у 15 (11,3%) исследуемых. Целевой уровень углеводного обмена по показателю HbA_{1c} достигнут лишь у 34 (25,6%) исследуемых, целевой уровень контроля ЛПНП достигнут только у 13 (9,7%) человек.

У всех пациентов исследованы маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии в зависимости от стадии ХБП (табл. 2).

Согласно критерию Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони, выявлены статистически значимые различия уровней TGF- $\beta 1$ ($P=0,006$), TNFRSF1A и TNFRSF1B ($P<0,001$), ADMA ($P=0,005$) в зависимости от стадии ХБП. При парных сравнениях с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони уровень TGF- $\beta 1$ был значимо выше в 1-й группе, чем во 2-й группе; ADMA значимо выше в 3-й группе, чем в 1-й; TNFRSF1A, TNFRSF1B значимо выше в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й и 2-й группами.

Отдельно проанализирована группа пациентов ($n=87$), которым удалось провести оценку искомых параметров в динамике с 2011–2015 гг. по 2022–2025 гг.

Общая характеристика 87 пациентов, включенных во 2-й этап исследования, представлена в табл. 3.

Медиана наблюдения 87 пациентов составила 10 лет [9; 12]. Дебют СД1 в возрасте до 7 лет наблюдался у 11 пациентов (12,6%), от 7 до 17 лет — у 52 (59,8%), от 18 лет и старше — у 24 исследуемых (27,6%). СД1 дебютировал с кетоацидотической комы у 12 пациентов (13,8%), диабетического кетоацидоза — у 21 (24,1%). В анамнезе хотя бы 1 гипогликемическая или гипергликемическая кома развивалась у 13 (14,9%) и 25 (28,7%) пациентов соответственно. Эпизоды ОПП отмечались у 9 исследуемых (10,3%). ИМ у 6 (8,0%), ОНМК у 3 пациентов (3,9%), ХСН развилась у 11 (14,7%). Целевой уровень контроля углеводного обмена по уровню HbA_{1c} достигнут лишь у 16 исследуемых (18,4%). Среди 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне антигипертензивной терапии нормотония достигнута у 33 пациентов (55%), целевой уровень ЛПНП на фоне липидоснижающей терапии достигнут лишь у 10 человек.

За этот период оценена динамика почечной функции у 81 пациента в соответствии с рСКФ и альбуминурией (на момент начала исследования и через 10 лет) (рис. 1).

В начале исследования 8 пациентов находились на заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД), к моменту проведения контрольного исследования 16 пациентов находились на ЗПТ: 13 пациентам проведена изолированная трансплантация почки (ИТП) или сочетанная трансплантация с поджелудочной железой (СТПиПЖ): у 5 сохранилась нормальная функция почечного трансплантата, у 8 развилась ХБП вплоть до возобновления ПГД ($n=2$). Еще 2 пациентам была инициирована ЗПТ ПГД в период наблюдения, 1 пациентка получала ЗПТ ПГД в течение 19 лет.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

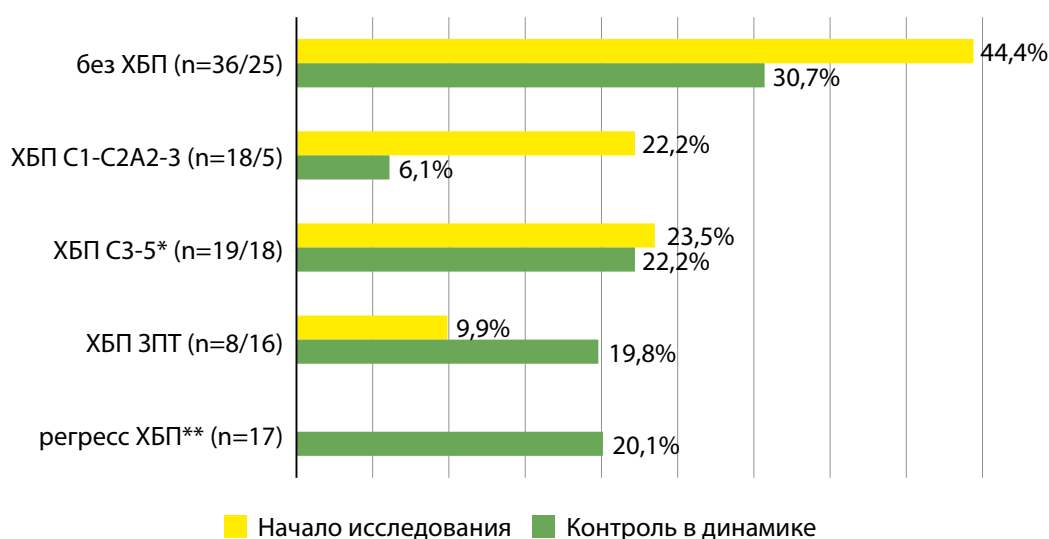
Параметры	Число пациентов	Значение
Ж/М, n (%)	133	89 (66,9) / 44 (33,1)
Возраст, годы	133	48 [36; 58]
ИМТ, кг/м ²	133	23,9 [21,7; 27,3]
Возраст дебюта СД1, годы	133	13 [6; 17]
Длительность СД1, годы	133	40 [36; 41]
Начало ХБП после дебюта СД1, годы	133	15 [11; 24]
Длительность ХБП, годы	133	21,5 [18,5; 25,5]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	127	42,9 [31,0; 70,0]
Альбуминурия, мг/ммоль	114	6,89 [1,58; 15,92]
HbA _{1c} , %	130	8,4 [7,8; 9,2]
ЛПНП, ммоль/л	130	1,88 [1,51; 2,33]
ТГ, ммоль/л	130	0,96 [0,81; 1,07]
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	102	2,39 [2,29; 2,48]
ПТГ, пг/мл	79	49,4 [31,8; 82,0]
Гемоглобин, г/л	133	111,5 [104,5; 122,5]
Ферритин, нг/мл	84	65,9 [39,8; 142,7]
НТЖ, %	84	27,9 [18,9; 32,5]
Без ХБП, n (%)	54 (43,2)	
ХБП С1-2 А2-А3, n (%)	7 (5,6)	
ХБП С3-5 (додиализные), n (%)	30 (24,0)	
ХБП (ЗПТ), n (%)	34 (27,2)	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	121 (97,6)	
- непролиферативная стадия, n (%)	38 (31,4)	
- препролиферативная стадия, n (%)	6 (5)	
- пролиферативная стадия, n (%)	77 (63,6)	
- отсутствуют диабетические микрососудистые изменения глазного дна, n (%)	3 (2,4)	
Диабетическая нейропатия:		
- дистальная, n (%)	123 (92,5)	
- автономная, n (%)	57 (42,9)	
АГ, n (%)	96 (72,2)	
Длительность АГ, годы	96	21 [11; 24]
ИБС, n (%)	19 (14,3)	
ЦВБ, n (%)	8 (6)	
ОИМ, n (%)	8 (6)	
ОНМК, n (%)	5 (3,8)	
ХСН, n (%)	20 (15%)	
ГЛЖ, n (%)	64 (48,1%)	
NT-proBNP, пг/мл	52	15,51 [4,84; 94,1]
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	106 (79,7)	
Ингибиторы РААС, n (%)	103 (77,4)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)	98 (72,2)	
Антиагреганты, n (%)	87 (65,4)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ПТГ — паратиреоидный гормон; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; NT-proBNP — мозговой натрийуретический гормон.

Таблица 2. Сравнение показателей специфических биомаркеров крови и мочи у пациентов с сахарным диабетом 1 типа 20 и более лет на момент контрольного исследования в зависимости от стадии хронической болезни почки (n=125)

	Без ХБП (n=54) (группа №1)	ХБП С1-2A2-3 (n=7) (группа №2)	ХБП С3-5* (n=30) (группа №3)	ХБП 3ПТ (n=34) (группа №4)	P-value, K-W test
TGF-β1, пг/мл, (n=122)	42302,52 [36264,42; 47300,28]	23026,02 [18169,05; 24777,63]	39466,98 [23922,78; 47156,46]	27237,45 [17134,20; 33920,61]	P=0,006 P₁₋₂=0,010
ADMA, мкмоль/л, (n=58)	0,59 [0,53; 0,62]	0,66 [0,66; 0,68]	0,66 [0,63; 0,72]	0,65 [0,56; 0,71]	P=0,005 P₁₋₃=0,004
Нефрин, нг/мл, (n=113)	4,783 [3,317; 7,515]	5,261 [3,979; 6,778]	6,434 [3,982; 8,517]	4,265 [2,041; 8,419]	P=0,466
Пододцин, нг/мл, (n=113)	5,708 [3,518; 13,612]	7,619 [5,050; 11,485]	7,106 [4,418; 14,263]	9,301 [3,885; 14,770]	P=0,644
Цистатин С, нг/мл, (n=125)	11104 [8314; 12227]	10398 [9652; 11014]	17514 [14082; 23686]	19854 [12723; 31178]	P=0,478
TNFRSF1A, пг/мл, (n=123)	1135,12 [955,48; 1467,67]	1715,24 [1183,85; 2069,95]	2140,45 [1794,43; 3596,75]	4248,23 [3076,49; 9299,89]	P<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,028 P₂₋₄=0,006
TNFRSF1B, пг/мл, (n=123)	3040,26 [2566,03; 3749,47]	3985,45 [3187,79; 5232,10]	4142,45 [3741,61; 9400,48]	9917,49 [7265,82; 17144,4]]	P<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,010 P₂₋₄=0,007
MMP-9, нг/мл (n=129)	421,6 [357,3; 503,8]	226,5 [183,1; 303,9]	463,3 [283,2; 541,1]	438,1 [346,3; 699,0]	P=0,324
MCP-1, пг/мл (n=122)	502,21 [408,97; 665,64]	711,53 [481,30; 713,28]	526,21 [389,60; 584,75]	533,38 [429,06; 609,28]	P=0,819
Остеопонтин, нг/ мл, (n=119)	157,07 [55,13; 259,72]	38,42 [28,79; 136,62]	132,69 [27,61; 215,02]	144,88 [27,57; 204,27]	P=0,500

Примечание. MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1; TNFRSF1A — рецептор фактора некроза опухоли 1 типа; TNFRSF1B — рецептор фактора некроза опухоли 2 типа; ADMA — асимметричный диметиларгинин; *додиализные.

**Рисунок 1.** Распределение пациентов с сахарным диабетом 1 типа длительного течения (20 и более лет) в соответствии с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией на момент начала исследования (выделены желтым) и при контроле в динамике (выделены зеленым).

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; С — стадия хронической болезни почек; А — степень альбуминурии; *додиализные; **на фоне регулярной нефропротективной терапии.

Таблица 3. Общая характеристика обследованных 87 пациентов на момент контрольного исследования

Параметры	Число пациентов	Значение
Ж/М, n (%)	52 (59,8) / 35 (40,2)	
Возраст, годы	87	48 [43; 56]
ИМТ, кг/м ²	87	25,3 [22,0; 28,3]
Возраст дебюта СД1, годы	87	13 [10; 18]
Длительность СД1, годы	87	35 [30; 41]
Начало ХБП после дебюта СД1, годы	87	14 [0; 21]
Длительность ХБП, годы	87	13 [0; 19]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82	72,5 [43,0; 91,0]
Альбуминурия, мг/ммоль	87	1,30 [0,72; 4,56]
HbA _{1c} , %	130	8,1 [7,3; 9,2]
ЛПНП, ммоль/л	87	2,39 [1,88; 3,12]
ТГ, ммоль/л	87	0,91 [0,70; 1,29]
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	80	2,29 [2,22; 2,41]
ПТГ, пг/мл	62	55,3 [36,3; 87,7]
Гемоглобин, г/л	78	128,5 [113,0; 146,0]
Ферритин, нг/мл	51	81,0 [37,3; 141,1]
Без ХБП, n (%)	39 (44,8)	
ХБП С1-2 А2-А3, n (%)	9 (10,3)	
ХБП С3-5 (додиализные)	23 (26,4)	
ХБП (ЗПТ), n (%)	16 (18,4)	
Диабетическая ретинопатия, n (%)	76 (98,7)	
- неproлиферативная стадия, n (%)	27 (35,5)	
- преproлиферативная стадия, n (%)	4 (5,3)	
- пролиферативная стадия, n (%)	45 (59,2)	
- отсутствуют диабетические микрососудистые изменения глазного дна, n (%)	1 (1,3)	
Диабетическая нейропатия:		
- дистальная, n (%)	77 (88,5)	
- автономная, n (%)	34 (39,1)	
АГ, n (%)	81	60 (74,1)
Длительность АГ, годы	81	21 [11; 24]
ИБС, n (%)	79	13 (16,5)
ЦВБ, n (%)	79	5 (6,3)
ОИМ, n (%)	75	6 (8,0)
ОНМК, n (%)	77	3 (3,9)
ХСН, n (%)	75	11 (14,7)
ГЛЖ, n (%)	62	33 (53,2)
NT-proBNP, пг/мл	40	8,99 [3,88; 22,09]
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	56	55 (98,2)
Ингибиторы РААС, n (%)	47 (54)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)	61 (70,1)	
Антиагреганты, n (%)	34 (39,1)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; ПТГ — паратиреоидный гормон; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; NT-proBNP — мозговой натрийуретический гормон.

В табл. 4 представлены результаты анализа HbA_{1c} , рСКФ, альбуминурии в динамике.

В табл. 5 представлена динамика маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии среди 87 пациентов.

Согласно критерию Уилкоксона (с поправкой Бонферрони) обнаружены статистически значимые повышения уровней TGF- β 1, нефрина, подоцина, снижение рСКФ ($P < 0,001$), а также статистическая тенденция в отношении повышения цистатина С.

По результатам проведенного корреляционного анализа были установлены следующие статистически значимые связи среди исследуемых показателей у 87 пациентов (табл. 6).

Была проведена логистическая регрессия для определения отношения шансов увеличения рисков ХСН, ИМ, ОНМК, гипогликемической и гипергликемической комы, ОПП с возрастом пациентов, длительностью СД1 и ХБП, длительностью АГ в зависимости от повышения уровней специфических биомаркеров, рСКФ, HbA_{1c} , альбуминурии. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, рСКФ имеет обратную связь с развитием ХСН, подоцин положительную с ОПП. При повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P = 0,015$). Увеличение подоцина на 1 нг/мл ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P = 0,047$.

Таблица 4. Динамика гликированного гемоглобина, расчетной скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии

Показатели	Исходные значения		Значения при динамическом контроле		P-value, W-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
HbA_{1c} , %	83	8,4 [7,6; 9,2]	83	8,1 [7,3; 9,2]	0,181
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82	88,0 [43,0; 105,0]	82	72,5 [43,0; 91,0]	<0,001
Альбумин/креатинин в утренней моче, мг/ммоль	57	1,23 [0,61; 3,04], n=57	87	1,30 [0,72; 4,56], n=87	0,717

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. Динамика показателей и концентрации специфических маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии среди 87 пациентов

Показатели	Исходные значения		Значения при динамическом контроле		P-value, W-test
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ММР-9 сыворотки крови, нг/мл, n=26	26	2500,4 [309,6; 655,0]	26	387,0 [340,5; 675,2]	0,925
TGF- β 1 сыворотки крови, пг/мл, n=38	38	8071,9 [1905,0; 12136,2]	38	43669,1 [28350,1; 48368,5]	<0,001
ADMA плазмы крови, мкмоль/л, n=33	33	0,68 [0,60; 0,78]	33	0,66 [0,59; 0,71]	0,551
МСП-1 сыворотки крови, пг/мл, n=42	42	610,4 [389,7; 1355,9]	42	496,2 [287,4; 612,6]	0,140
Остеопонтин сыворотки крови, нг/мл	33	76,4 [60,7; 110,5]	32	102,3 [15,6; 234,8]	0,140
Нефрин в моче, нг/мл, n=33	33	0,11 [0,06; 0,18]	33	4,28 [3,14; 5,26]	<0,001
Подоцин в моче, нг/мл, n=35	35	0,34 [0,12; 0,73]	35	4,64 [3,52; 5,87]	<0,001
Цистатин С плазмы крови, нг/мл, n=34	34	1189,95 [897,38; 1943,49]	34	12272,0 [9082,0; 12652,0]	0,011

Примечание: $P_0 = 0,05/8 = 0,006$ (поправка Бонферрони);

ММР-9 — матриксная металлопротеиназа-9; МСП-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста бета 1; ADMA — асимметричный диметиларгинин.

Таблица 6. Статистически значимые корреляционные связи специфических биомаркеров у 87 пациентов с сахарным диабетом 1 типа длительностью 20 и более лет

N	Показатели	Значение уровня коэффициента корреляции (r) и P-value	Оценка тесноты корреляционной связи по шкале Чеддока
прямые связи			
80	нефрин и подоцин	r= 0,914; P<0,001	заметная связь
62	ADMA и TNFRSF1A	r=0,670; P<0,001	
62	ADMA и TNFRSF1B	r=0,655; P<0,001	
85	TNFRSF1A и цистатин C	r=0,642; P<0,001	
85	TNFRSF1B и цистатин C	r=0,657; P<0,001	
54	TNFRSF1A и альбуминурия	r=0,544; P<0,001	
54	TNFRSF1B и альбуминурия	r=0,512; P<0,001	
обратные связи			
78	pCKФ и TNFRSF1A	r=-0,831; P<0,001	высокая связь
78	pCKФ и TNFRSF1B	r=-0,791; P<0,001	
78	pCKФ и цистатин C	r=-0,629; P<0,001	заметная связь
57	pCKФ и ADMA	r=-0,523; P<0,001	

Примечание: ADMA — асимметричный диметиларгинин; TNFRSF1A — рецептор фактора некроза опухоли 1 типа; TNFRSF1B — рецептор фактора некроза опухоли 2 типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефрокардиальный синдром при СД1 требует глубокого понимания механизмов повреждения почек и сердца, обусловленных метаболическими и гемодинамическими нарушениями, нейрогормональной активностью, эндотелиальной дисфункцией, ОС, воспалением и фиброзом. Эти факторы формируют патологический цикл, ведущий к дисфункции обоих органов.

Медиана возраста начала СД1 в исследуемой когорте пациентов составила 13 лет, что соответствует установленным представлениям о повышенном риске развития ХБП при дебюте заболевания в период полового созревания. Подростки и молодые люди с хроническими заболеваниями демонстрируют низкую приверженность к режиму приема медикаментов и общим рекомендациям.

В нашем исследовании в дебюте СД1 диабетический кетоацидоз (ДКА) был у 33,8%, кетоацидотическая кома зарегистрирована у 12,8% пациентов, повторные случаи развития кетоацидотических ком в анамнезе у 6%, причем у 1 пациентки как минимум 22 раза. Эпизоды ОПП впоследствии случились у 11,3%. Возраст дебюта СД1 и сопутствующие проблемы в данной когорте пациентов, вероятно, способствовали достаточно раннему развитию ХБП через 15 лет, что согласуется с информацией в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, где средняя длительность до начала ХБП с момента дебюта СД1 составляет 14,8 года [2]. Сохранная функция почек согласно критериям ХБП наблюдалась у 43,2% пациентов (n=54), остальные находились на различных стадиях ХБП, включая лиц на ЗПТ (n=34).

Медиана длительности ХБП составила 21,5 года. В обзоре Rivetti G. и соавт. [14] вопросу дебюта и острых осложнений СД1 уделено особое внимание: ДКА в дебюте увеличивает число случаев ОПП до 65%, повторные эпизоды ДКА — до 81%. В свою очередь, каждый эпизод ОПП увеличивает риски развития микроальбуминурии в 1,56 раза, ХБП — в 2 раза, АГ — в 1,22 раза. В нашем исследовании у 72,2% подтверждена АГ, медиана длительности которой составила 21 год. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) получали 77,4%, из них 7 пациентов (6,8%) исключительно с целью нефропротекции. Нормотония на фоне антигипертензивной терапии достигнута у 57,3% пациентов, несмотря на применение современных средств управления заболеванием (при всех ее ограничениях для лиц с СД1). В популяционном ретроспективном когортном исследовании лиц с дебютом СД1 в возрасте до 15 лет (n=1500) в 1970–1999 гг. (база данных Финского института здравоохранения и социального обеспечения) достижение тХБП через 15 лет после диагностики макроальбуминурии наблюдалось у 36% пациентов. Важно отметить, что частота макроальбуминурии в когорте 1980–1989 гг. снизилась примерно вдвое по сравнению с когортой 1970–1979 гг. (отношение рисков (ОР) 0,55 (95% ДИ: 0,42–0,72), P<0,0001), тогда как между когортами 1980–1989 гг. и 1990–1999 гг. дальнейшего снижения не наблюдалось (ОР 0,83 (95% ДИ: 0,54–1,26), P=0,38) [15]. Улучшение, наблюдаемое в когорте 1980-х гг., совпало с появлением блокаторов РААС, но отсутствие дальнейшей положительной динамики после 1980-х гг. подчеркивает острую необходимость в создании новых нефро- и кардиопротективных препаратов для лиц с СД1.

Из 133 пациентов 26,3% достигли целевого уровня HbA_{1c} , при этом регулярный самоконтроль гликемии проводился только 55,6% исследуемыми. Нарушение распознавания гипогликемии отмечено у 48,1% исследуемых, что также оказывает влияние на возможности компенсации углеводного обмена. Как доклинические, так и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что гипергликемия играет причинную роль в развитии ХСН, связанной с диабетом [6]. Стойкая гипергликемия вызывает деструктивные изменения в метаболизме и функции клеток почек и миокарда посредством различных механизмов: активация внутриклеточных сигнальных процессов, нарушающих синтез компонентов базальной мембраны клубочков (БМК), внеклеточного матрикса (ВКМ), проницаемость сосудистой стенки, эндотелий-зависимую вазодилатацию и иницирующих окислительный стресс (ОС), эндотелиальную дисфункцию, профиброзные пути [16].

В ходе оценки распространенности других поздних осложнений СД более чем у половины пациентов диагностирована пролиферативная стадия ДР, почти у 100% — дистальная форма диабетической нейропатии, у 43,6% — кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН). По результатам субанализа DCCT/EDIC [17], наличие микрососудистых диабетических осложнений (особенно макроальбуминурия и снижение $rСКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) и КАН повышало риски ССЗ, в частности неблагоприятных ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), внезапная сердечная смерть).

Дислипидемия — частое осложнение ХБП, способствующее развитию атеросклероза и, соответственно, повышению сердечно-сосудистой нагрузки у пациентов с ХБП. В нашем исследовании медиана уровня ЛПНП составила 1,88 мм/л, ТГ — 0,96 мм/л, только у 9,7% были достигнуты целевые значения ЛПНП на фоне регулярной гиполипидемической терапии, хотя эту терапию получали 72,2% пациентов. Атеросклероз периферических артерий диагностирован у 79,7%, в частности коронарных артерий у 6 пациентов, еще по 2 пациента с атеросклерозом аорты и почечных артерий, подвздошной артерии у одного. Эндоваскулярное хирургическое лечение было проведено 8 пациентам. Проблема дислипидемии особенно принципиальна для пациентов с СД1: высокие уровни холестерина ЛПНП и их окисление вносят свой вклад в развитие гломерулярного склероза, свободные жирные кислоты напрямую повреждают подоциты [18].

После разделения 125 пациентов на 4 группы в зависимости от почечной функции проведено сравнение уровней маркеров воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии (MMP-9, Na-proBNP, TGF- β 1, ADMA, MCP-1, остеокальцин, TNFRSF1A, TNFRSF1B, цистатин С, нефрин, подоцин) между группами, что продемонстрировало нарастание практически всех биомаркеров этих процессов в зависимости от стадии ХБП. TNFRSF1A и TNFRSF1B, задействованные в процессах воспаления, пролиферации, дифференцировке, миграции клеток и индукции их гибели [9], нарастали особенно ярко и значимо ($P < 0,001$). Недавние исследования определили TNFRSF1A и TNFRSF1B как значимые детерминанты почеч-

ной дисфункции [19, 20]. Статистически значимые различия также были выявлены в отношении ADMA ($P=0,005$) и TGF- β 1 ($P=0,006$). У лиц с ХБП отмечалось повышение уровня ADMA и снижение уровня TGF- β 1 относительно лиц без ХБП. Повышение ADMA у пациентов с ХБП связано со снижением его выведения почками. ADMA выделен как независимый маркер риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с тХБП: было доказано, что высокие уровни ADMA крови связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и повышенным риском атеросклероза [21, 22]. В группе пациентов на ЗПТ незначительное снижение уровня маркера может быть обусловлено изменением клеточного и молекулярного состава крови в ходе диализной терапии, а также нормализацией почечной функции после аллотрансплантации.

Нетипичное снижение TGF- β 1 по мере прогрессирования ХБП, наблюдающееся в нашем исследовании и обозначенное как статистически значимое, упомянуто в нескольких работах. В исследовании Швангирадзе Т.А. и соавт. [23] среди пациентов с СД2 и ССЗ отмечалась отрицательная корреляция TGF- β с факторами, определяющими прогрессирование и тяжесть ССЗ, и регистрировалась среди пациентов с более тяжелыми стадиями ХБП (низкие значения TGF- β были ассоциированы с высоким сердечно-сосудистым риском). В работе Stefoni S. и соавт. [24] уровень TGF- β 1 был значимо снижен у пациентов на гемодиализе, в частности у пациентов с тяжелыми ССЗ. В работе Zhao L. и соавт. [25] и Sharma K. и соавт. [26] подобное снижение объяснялось подавлением активности РААС за счет ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА-II). Исследования продемонстрировали, что ангиотензин II (AngII) стимулирует выработку матрикса в клетках гладких мышц сосудов, мезангиальных клетках и эпителиальных клетках канальцев, опосредованной индуцированной AngII аутокринной выработкой TGF- β . В исследованиях на животных лечение крыс с СД ингибиторами РААС снизило повышенную экспрессию TGF- β в клубочках. В исследованиях на людях было продемонстрировано влияние лозартана и каптоприла на уровень TGF- β 1: они значимо снижали его уровень, в том числе среди пациентов с СД1. Yuan Q. и соавт. [27] подошли к данному вопросу с другой стороны: они предложили идею сохраняющейся секреторной функции миофибробластов (ключевых эффекторов фиброза ткани) даже в условиях гипоксии, утраты нормальной функции, однако в более низкой концентрации в сравнении со здоровыми клетками. Тем более интересно поведение этого маркера (значимое нарастание) у лиц с динамическим наблюдением в течение 10 лет. Не исключен «эффект ускользания» от блокады РААС и многофакторность контроля TGF- β в условиях прогрессирования почечной дисфункции у лиц с длительным течением СД1.

Выделенная для динамического контроля группа пациентов из 87 человек по многим анамнестическим и клиническим параметрам соответствует общей группе. Можно предположить, что продемонстрированная динамика структуры ХБП за 10 лет отражает эволюцию развития патологии. С одной стороны, снизилась численность лиц без ХБП (с 44,4 до 30,7%), с начальными стадиями патологии (с 22,2 до 6,1%) и увеличилось количество пациентов на ЗПТ (с 9,9 до 19,8%). С другой

стороны, появилась группа пациентов в состоянии регресса ХБП на фоне нефропротективной терапии (20,1%). Невольно возникает вопрос о причинах. Известен факт спонтанного регресса почечной дисфункции, преимущественно за счет нормализации патологической альбуминурии [28]. Подтверждением этого может служить стабильность альбуминурии за 10 лет наблюдения. Высока вероятность эффективности проводимой нефропротективной терапии, несмотря на все ее ограничения при СД1. Могла ли быть она выше при нацеливании на воспалительные пути или применении современных сахароснижающих средств при СД2 с кардио- и нефропротективным воздействием?

В ходе сравнения групп с исходными значениями и значениями в динамике нашлись статистически значимые различия относительно рСКФ ($P < 0,001$), уровней TGF- $\beta 1$ крови, нефрина и подоцина мочи ($P < 0,001$). Очевидны снижение рСКФ по мере прогрессирования ХБП, а также увеличение уровней TGF- $\beta 1$, нефрина и подоцина. Повышение уровней компонентов подоцитарной ЩД свидетельствует об изменениях подоцитов. Гипергликемия способна изменять их фенотип, вызывая потерю нефрина, отслоение подоцитов, нарушение аутофагии, гипертрофию и их апоптоз, вовлекая TGF- $\beta 1$ [10, 29]. Нарушение специфической цитоархитектоники упорядоченных актиновых волокон вдоль оси ножек лишает подоциты пластичности, способности сокращаться и прикрепляться к БМК [30, 31]. Сглаживание ножек на ранних стадиях ХБП имеет обратимый характер при компенсации углеводного обмена, в противном случае повреждение прогрессирует до полного исчезновения отростков [10]. Подоциты относятся к постмитотическим клеткам [30, 32], поэтому апоптоз подоцитов — необратимый процесс, сопровождающийся развитием тяжелых осложнений [33]. В нашем исследовании увеличение уровня подоцина в моче на 1 нг/мл (как результат их повреждения) было ассоциировано с повышением эпизодов ОПП в 1,43 раза (95% ДИ: 1,01; 2,03), $P = 0,047$. Известно, что повторные эпизоды ОПП ведут к необратимой потере числа подоцитов, ускоряя прогрессирование почечной дисфункции.

За период наблюдения 87 пациентов ИМ развился у 6 (8,0%), ОНМК — у 3 пациентов (3,4%), ХСН — у 11 (14,7%). СД и ХБП связаны с повышенным риском возникновения ХСН. Роль биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в динамике ХБП и ССЗ у пациентов динамического контроля несомненна. Она отражена в достаточно сильных прямых корреляционных связях TNFRSF1A, TNFRSF1B с ADMA, а также с цистатином С и альбуминурией. Высокая обратная связь определена между TNFRSF1A, TNFRSF1B, ADMA и рСКФ. Прямое и опосредованное через рСКФ влияние этих факторов определяет и риск прогрессирования ССЗ. Показательно, что при повышении рСКФ на 1 мл/мин/1,73 м² уменьшается шанс развития ХСН в 1,12 раза (95% ДИ: 1,02; 1,22, $P = 0,015$). Сочетание этих 3 заболеваний связано со значительно повышенным риском госпитализации и смертности. Механизмы, лежащие в основе взаимоотношений между ХСН, СД и ХБП, сложны, но, вероятно, связаны с общими сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска, а также с последующими эффектами на воспаление,

ОС и нейрогормональные пути. Кроме того, связь ХБП с ХСН обусловлена наряду с высокой распространенностью традиционных, а также связанных с уремией факторов риска (анемия, минерально-костные нарушения при ХБП, гипоальбуминемия, альбуминурия, электролитные нарушения и др.). Важно, что большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную гемодинамику, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором.

Ограничения исследования

1. Одноцентровое исследование с преимущественным включением пациентов из специализированного отделения.
2. Использование разных коммерческих наборов реагентов при анализе специфических биомаркеров на момент включения в исследование и при контроле в динамике.
3. Отсутствие валидации и неопределенность клинической значимости исследуемых биомаркеров в различных группах населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биомаркеры повреждения сердца и почек играют решающую роль в диагностике и прогнозировании ХБП и ССЗ у пациентов с длительным течением СД1. Они предоставляют ценную информацию о прогрессировании патологии и помогают врачам адаптировать стратегии лечения, включая мониторинг реакции на вмешательство. Список биомаркеров почечных и сердечно-сосудистых повреждений у лиц с СД1 неумолимо увеличивается. Интеграция новых биомаркеров в диагностику и лечение ХБП и связанных с ней ССЗ является многообещающей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (№123021000038-6).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Шамхалова М.Ш. — анализ полученных данных, коррекция текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Зураева З.Т. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, коррекция текста; Слепцова А.И. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, коррекция текста; Никанкина Л.В. — проведение лабораторных исследований, интерпретация данных, финальное утверждение текста; Северина А.С. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания; Евлоева М.И. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Арутюнова М.С., Науменко О.Н. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Трубицына Н.П. — сбор данных, коррекция текста; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Nov;10(11):e11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00280-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00280-7). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 5. — С. 404-417. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Diabetes mellitus.* 2023;26(5):404-417. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):104-123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1
- Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med.* 2019;25(5):805-813. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0415-5>
- Julián MT, Pérez-Montes de Oca A, Julve J, Alonso N. The double burden: type 1 diabetes and heart failure—a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02136-y>
- Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz.* 2019;44(2):96-106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4785-8>
- Jha J, Banal C, Chow B, et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
- Kucka K, Wajant H. Receptor Oligomerization and Its Relevance for Signaling by Receptors of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:615141. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.615141>
- Barutta F, Bellini S, Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(7):493-520. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20210625>
- Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(4):166044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166044>
- Pătări A, Forsblom C, Havana M, et al. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969-74. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.12.2969>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 25. — С. 1-157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Rivetti G, Hursh BE, Miraglia Del Giudice E, Marzuillo P. Acute and chronic kidney complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1449-1458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05689-w>
- Jansson Sigfrids F, Groop PH, Harjutsalo V. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0-14 years: a population-based retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jan;11(1):e1. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00347-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00347-3)]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):489-498. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00099-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00099-7)
- Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:973058. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973058>
- Gubitosi-Klug R, Gao X, Pop-Busui R, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Associations of microvascular complications with the risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1499-1505. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-3104>
- Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Dyslipidemia in diabetic nephropathy. *Ren Replace Ther.* 2016;2:16. doi: <https://doi.org/10.1186/s41100-016-0028-0>
- Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care.* 2014;37(1):226-34. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0985>
- Murakoshi M, Gohda T, Suzuki Y. Circulating Tumor Necrosis Factor Receptors: A Potential Biomarker for the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1957. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21061957>
- Altinova AA, Arslan M, Sepici-Dincel A, et al. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(5):1881-1885. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2643>
- Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide.* 2018;78:113-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.06.004>
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и соавт. Влияние ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β на сердечно-сосудистые заболевания и поражение почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т.16. — № 3. — С. 55-61. [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Angiotensin II and transforming growth factor β affect cardiovascular and renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: benefits of dpp-4 inhibitors treatment. *Obesity and metabolism.* 2019;16(3):55-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10346>
- Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-β1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002;61(1):324-35. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00119.x>
- Zhao L, Zou Y, Liu F. Transforming Growth Factor-Beta1 in Diabetic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:187. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00187>
- Sharma K, McGowan TA. TGF-β in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11(1-2):115-23. doi: [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(99\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(99)00035-0)
- Yuan Q, Tan RJ, Liu Y. Myofibroblast in kidney fibrosis: origin, activation, and regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:253-283. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_12
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2285-93. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021835>
- Zhang L, Wen Z, Han L, et al. Research Progress on the Pathological Mechanisms of Podocytes in Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7504798. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7504798>
- Reiser J, Lee HW, Gupta V, Altintas MM. A high-content screening technology for quantitatively studying podocyte dynamics. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(3):183-188. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.04.001>
- Garg P. A review of podocyte biology. *Am J Nephrol.* 2018;47 Suppl 1:3-13. doi: <https://doi.org/10.1159/000481633>
- Shankland SJ, Rule AD, Kutz JN, et al. Podocyte senescence and aging. *Kidney360.* 2023;4(12):1784-1793. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000284>
- Lasagni L, Lazzeri E, Shankland SJ, et al. Podocyte mitosis - a catastrophe. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524011307010013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Евлоева Мадина Иссаевна, аспирант [Madina I. Yevloyeva, postgraduate student]; адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [11 Dmitry Ulyanov street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis_6@mail.ru

Арутюнова Маргарита Станиславовна [Margarita S. Arutyunova]; e-mail: rituzik-uezd@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Слепцова Арина Игоревна [Arina I. Sleptsova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>; eLibrary SPIN: 6331-2066; e-mail: arishanja@mail.ru

Науменко Оксана Николаевна [Oksana N. Naumenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7011-094X>; e-mail: ox.esina2011@yandex.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Трубицына Наталья Петровна, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; eLibrary SPIN: 8816-8380; e-mail: trubicina@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.marina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Никанкина Л.В., Слепцова А.И., Науменко О.Н., Зураева З.Т., Северина А.С., Трубицына Н.П., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Маркеры воспаления, фиброза, эндотелиальной дисфункции, подоцитопатии у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №2. — С. 151-163. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13332>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yevloyeva MI, Arutyunova MS, Nikankina LV, Sleptsova AI, Naumenko ON, Zuraeva ZT, Severina AS, Trubitsyna NP, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Markers of inflammation, fibrosis, endothelial dysfunction, and podocytopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(2):151-163. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13332>