

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

ЦИМБАЛ ВАЛЕНТИН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.61-02:616.379-008.64-053.2-078-037(043.3)

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ ДІАБЕТИЧНОЇ
НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ВИВЧЕННЯ МАРКЕРІВ
ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
МАКЄЄВА Наталія Іванівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
БОГМАТ Людмила Феодосіївна,
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
НАМН України», завідувач відділом кардіоревматології

доктор медичних наук, професор
БОРИСОВА Тамара Петрівна,
ДЗ «Дніпропетрівська медична академія МОЗ
України», професор кафедри педіатрії 2.

Захист відбудеться «06» червня 2018 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.609.02 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Амосова, 58).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Амосова, 58).

Автореферат розісланий «04» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д.64.609.02
кандидат медичних наук, доцент

В. М. Савво

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогоднішній день понад 422 мільйона людей у всьому світі хворіють на цукровий діабет (ЦД), а до 2030 року діабет стане сьомою за значущістю причиною смерті (Chan M., 2016). Згідно даних експертів ВООЗ, більше 80% випадків смертей серед хворих на ЦД виникають унаслідок судинних ускладнень (Global report on diabetes, 2016). Одним з найбільш поширених, тяжких та прогностично несприятливих ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН) (Stevens PE, Levin A., 2013). У багатьох країнах ДН є основною причиною розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) (Chan J., 2012; Park C., 2014). За даними Міжнародної діабетичної федерації, кожен третій хворий на ЦД 1-го типу та кожен четвертий хворий на ЦД 2-го типу помирає від термінальної стадії ХНН. Раніше вважалося, що ураження нирок формуються більше 10 років від початку діабету, але сучасні дослідження підтверджують розвиток ДН вже на перших роках ЦД (Bjornstad P., Cherney D, 2014; Lee S., Choi M., 2015). За даними Центру медичної статистики МОЗ України щорічний приріст показників поширеності ЦД серед дітей в Україні досягнув у 2012 р. 3,4%, найбільше (на 6,0%) – серед дітей віком до 6 років. Таким чином, останнім часом відзначається зростання захворюваності дітей молодших вікових категорій, що збільшує ризик раннього розвитку хронічних ускладнень ЦД.

Ознаками ураження нирок є наявність протеїнурії, зниження клубочкової фільтрації, зниження концентраційної здатності нирок (Богмат Л.Ф., Ніконова В.В. та ін., 2017). Вченими доведено, що пошкодження тубулярного та гломерулярного апаратів нирок відбувається на ранніх етапах розвитку ДН, ще до появи явних клінічних ознак (Шестакова М.В., 2011; Майданник В.Г., 2014; Campion S., Batchu S., 2017). Експериментальні та нечисельні клінічні дослідження показують, що при тубулоінтерстиційних пошкодженнях у сечу виділяються ферменти з різною клітинною локалізацією, білки, а також інші біологічно активні речовини (Cheng H., Harris R., 2014; Підвальна Н.А., 2015). Визначення підвищених рівнів реноспецифічних ферментів дозволить проводити ранню діагностику ДН, ще до появи мікроальбумінурії (МАУ).

Основним морфологічним субстратом для формування судинних ускладнень ЦД на тканинному рівні є сполучна тканина, яка відіграє важливу роль у процесах адаптації організму в умовах патології нирок (Маслова І.С., 2011; Tolouian R., Hernandez G., 2013). Поодинокі дослідження демонструють, що порушення метаболізму сполучної тканини відбувається на ранніх стадіях ДН (Ellina O., 2014; Gluhovschi C., 2016).

Сучасні наукові дослідження демонструють достовірний взаємозв'язок недостатності вітаміну D з розвитком остеопорозу, ЦД, артеріальної гіпертензії, atopічного дерматиту, псоріазу, ішемічної хвороби серця, ревматоїдного артрити, системного червоного вовчака, раку грудей, передміхурової залози та кишківника (Souberbielle J.C., 2015; Поворознюк В.В., 2010, Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Кривуша Е.Л., 2015). Останнім часом багато експериментальних робіт пов'язано з дослідженням взаємозв'язку недостатності вітаміну D з розвитком ЦД 1-го типу та ДН (Bayani M.A., 2014; Al-Shoumer K.A., Al-Essa T.M., 2015). Переважна кількість вітаміну D у крові циркулює за допомогою вітамін-D-зв'язуючого білка (BD3Б),

який фільтрується в клубочках та згодом поглинається клітинами проксимальних канальців нирок за допомогою рецептор-опосередкованого механізму (Thrailkill K.M., 2011). У дітей, що страждають на ЦД 1-го типу, однією з причин формування ДН є пошкодження канальцевого апарату нирок, що може спричинити підвищену екскрецію ВДЗБ із сечею (Guan X., 2014).

На сьогодні залишаються маловивченими особливості метаболізму сполучної тканини та вітаміну D, стан тубулярного та гломерулярного апаратів нирок у дітей з різною тривалістю цукрового діабету.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогноз формування та прогресування діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, на підставі дослідження стану гломерулярного й тубулярного апарату, визначення структурних, морфометричних параметрів нирок, вивчення показників обміну сполучної тканини та вітаміну D.

Завдання дослідження:

1. Вивчити рівні реноспецифічних ферментів із різною внутрішньоклітинною локалізацією: α -глюкозидази (α -ГД), L-аланінамінопептидази (L-АП), холінестерази (ХЕ) та визначити їх діагностичну значущість, як маркерів ушкодження тубулярного та гломерулярного апаратів нирок.

2. Визначити ультразвукові морфометричні ознаки нирок у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, залежно від тривалості хвороби та стадії ДН.

3. Оцінити рівні показників обміну сполучної тканини: оксипроліну (ОП), колагенолітичної активності (КЛА), колагенази, глікозаміногліканів (ГАГ), вітаміну С у сечі дітей, що страждають на ЦД 1-го типу, та з'ясувати особливості їх метаболізму залежно від тривалості діабету та наявності пошкодження нирок.

4. Дослідити рівні показників обміну вітаміну D та оцінити роль вітаміну D-статусу в формуванні та прогресуванні діабетичної нефропатії у дітей.

5. На основі комплексного аналізу та математичного моделювання виокремити показники для ранньої діагностики та прогнозу прогресування діабетичної нефропатії у дітей з ЦД 1-го типу.

Об'єкт дослідження: діабетична нефропатія у дітей.

Предмет дослідження: реноспецифічні ферменти із різною внутрішньоклітинною локалізацією (α -ГД, L-АП, ХЕ), показники метаболізму сполучної тканини (ГАГ, ОП, КЛА) та вітаміну D (25-ОН-вітамін D крові та сечі, ВДЗБ), ультразвукові ренальні морфометричні показники.

Методи дослідження: загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, клініко-аналітичні, інформаційні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані про стан гломерулярного та тубулярного апаратів нирок у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, шляхом дослідження структурних та морфометричних параметрів нирок, вивчення показників обміну сполучної тканини та вітаміну D.

Встановлено, що у дітей з ЦД 1-го типу, має місце пошкодження тубулярного відділу нефрону як на рівні клітинних мембран, так і на внутрішньоклітинному рівні, що підтверджено вірогідно вищими рівнями екскреції з сечею α -HD та L-AP.

Встановлено, що зі зростанням тривалості ЦД збільшується рівень проникності гломерулярного фільтру ($r=+0,59$; $p<0,01$), що підтверджено підвищенням рівнів холінестерази сечі.

З'ясовано, що у дітей з ЦД 1-го типу під час зростання тривалості хвороби відбувається односпрямоване ремоделювання нирки за диспропорційним типом – при відсутності зростання об'єму нирки спостерігається збільшення об'єму паренхіми з одночасним зменшенням об'єму мискової системи.

Встановлено високий ступінь дискримінації показників метаболізму сполучної тканини, що дозволило встановити специфічні патерни її дезорганізації.

Доведено наявність вірогідно нижчих рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей з тривалістю діабету більше 5 років в порівнянні з групою контролю, особливо у пацієнтів із ДН. Встановлено, що діти з ЦД та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування ДН у 2,6 рази вище, ніж пацієнти з ЦД без дефіциту вітаміну D. Виявлено статистично значуще підвищення рівнів екскреції вітаміну D та VD3Б у сечі хворих на ЦД дітей, з найвищим підвищенням у хворих з проявами ДН.

Визначено додаткові діагностично-прогностичні маркери формування ДН з високим рівнем чутливості та специфічності.

Практичне значення одержаних результатів. За допомогою моніторингу показників функціонування тубулярного та гломерулярного апаратів, визначення структурних, морфометричних параметрів нирок, вивчення показників обміну сполучної тканини та вітаміну D обґрунтовано доцільність ранньої діагностики та прогнозу формування ДН у дітей з ЦД 1-го типу,

Для раннього виявлення ниркового пошкодження, у дітей з діабетом, доведено доцільність визначення показників функціонування тубулярного і гломерулярного апаратів, обміну сполучної тканини та вітамін-D-статусу.

З метою оптимізації системи моніторингу дітей з ЦД 1-го типу та прогнозування й прогресування діабетичної нефропатії рекомендується визначати ультразвукові морфометричні параметри нирок з подальшою оцінкою співвідношення об'ємних показників нирки.

Запропоновано неінвазивні методи ранньої діагностики пошкодження нирок та прогнозування розвитку ДН. Для діагностики ДН у дітей з ЦД 1-го типу та тривалістю захворювання понад 5 років рекомендується використовувати показники підвищених рівнів колагенази сечі $> 40,21$ мкмоль/л, підвищених рівнів КЛА сечі більших ніж $20,15$ мкмоль оксипроліна/л*год, рівнів ГАГ в сечі більших за $8,35$ мг ГАГ/ммоль креат, зниження рівня вітаміну С сечі $< 0,28$ мг%), зниження вмісту вітаміну D у крові $< 14,02$ нг/мл, підвищення рівня VD3Б у сечі $> 216,0$ мкг/л.

За результатами дослідження отримано Деклараційний патент України на корисну модель (№117978, МПК G01N 33/50 (2006.01)). Спосіб діагностики діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет / Макєєва Н.І., Цимбал В.М., Головачова В.О.; виданий 10.07.2017, Бюл. № 13.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харкова (акти впровадження від 04.10.2016 р.), Івано-

Франківської обласної дитячої клінічної лікарні (акти впровадження від 22.09.2016 р., 28.10.2016 р., 04.11.2016 р.), ДЗ «Одеська дорожня дитяча клінічна лікарня» (акти впровадження від 26.10.2016 р.), Запорізької дитячої лікарні №1 (акти впровадження від 19.10.2016 р.), КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» (акти впровадження від 31.10.2016 р.),

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно розробив карти дослідження, сформував групи обстежених, виконав клінічне обстеження, проаналізував отримані результати лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки, практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні матеріали дисертації були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнських та міжнародних конференціях, конгресах та форумах: Всеукраїнська науково-практична конференція „Медико-соціальні проблеми дитячого віку” (Тернопіль, 11-12 квітня 2013 р.); Науково-практична конференція «Нефрологія. Діаліз. Трансплантація: UP TO DATE» (Івано-Франківськ, 18-21 червня, 2013 р.); Міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині», присвячена пам'яті Б.Я. Резника (м. Одеса, 18-20 квітня 2013 р.); XV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» – Сідельниковські читання (Харків, 19-21 вересня 2013 р.); Congress of the European Academy of Paediatrics Societies (Lyon, France, 19-22 September, 2013); 51st ERA-EDTA Congress (Amsterdam, Netherlands, May 30-31, 2014); XVI Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» - Сідельниковські читання, (Запоріжжя, 23-25 вересня 2014 р.); 5th Congress of the European Academy of Paediatrics Societies (Barcelona, Spain, 17-21 October, 2014); Республіканська науково-практична конференція «Сучасні досягнення молодих вчених в медицині» (Гродно, Білорусь, 20 листопада 2014 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» - Чотирнадцяті Данилевські читання (Харків, 2-3 березня 2015 р.); 8th International Scientific interdisciplinary Conference (Kharkiv, May 14-15.2015); 52rd ERA-EDTA Congress (London, UK, May 28-30, 2015); 48th ESPN Meeting (Brussels, Belgium, September 3-5, 2015); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 20 листопада 2015 р.); Науково-практична конференція: «Діабет та нирки: UP TO DATE» (Тернопіль, 6-7 жовтня 2016 р.); Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 14-15 березня 2017 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харків, 07 вересня 2017 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» – XIX Сідельниковські читання (Полтава, 20-22 вересня 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опублікована 21 наукова праця, із них 7 статей, у тому числі 5 статей (2 – одноосібно) в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 2 статті в закордонних журналах; 1 деклараційний

патент на корисну модель; 13 тез у матеріалах конференцій, конгресів та форумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 152 сторінках (105 основного тексту) машинопису й складається з анотації, вступу, чотирьох розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 38 рисунками, 26 таблицями, додатками. Перелік використаної літератури містить 170 джерел, з яких – 56 кириличною графікою і 114 – латинською графікою, що нараховує 17 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань було обстежено 110 (60 хлопчиків та 50 дівчаток) дітей віком від 6 до 17 років із ЦД 1-го типу. Залежно від тривалості захворювання та стану ниркових функцій, пацієнти розділені на групи: 1-а група (n=23, середній вік $12,52 \pm 0,85$ років) з тривалістю захворювання до 2 років, 2-а група (n=39, середній вік $10,85 \pm 0,71$ років) з тривалістю захворювання від 2 до 5 років, 3-я група (n=24, середній вік $13,88 \pm 0,63$ років) з тривалістю ЦД понад 5 років та нормоальбумінурією, 4-а група (n=24, середній вік $15,25 \pm 0,51$ років) з тривалістю захворювання більше 5 років та ДН в стадії МАУ. На момент обстеження хворі на не мали гострих ускладнень цукрового діабету. До групи контролю були включені 20 практично здорових дітей аналогічного віку, що не мали скарг, клінічних ознак, анамнестичних даних, які б свідчили про наявність будь-якого захворювання.

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень (протокол засідання № 10 від 07 грудня 2016 р.).

З метою з'ясування причинно-значущих чинників розвитку, формування й прогресування ДН детально вивчався анамнез шляхом опитування дітей та їх батьків. Оцінка стану пацієнта передбачала повне медичне обстеження та лабораторно-інструментальне дослідження.

Для верифікації діагнозу використовувалися методи обстеження в ендокринології згідно з наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» та відповідними рекомендаціями. Для клінічної характеристики хворих користувалися класифікаціями, що наведені в тих самих нормативних документах. Діагнози ЦД та ДН встановлювали відповідно до критеріїв Комітету експертів ВООЗ з ЦД, Міжнародної діабетичної федерації та національних протоколів (2006 р., 2012 р., 2015 р.).

Визначення рівня МАУ у добовій сечі проводили шляхом осаду поліетиленгліколя комплексу «антиген-антитіло» методом кінцевої точки за допомогою набору виробництва «Вектор-Бест» (Росія). У дослідженнях використовували полуавтоматичний аналізатор Mindray BA-88 (Китай).

Для визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) використовували високоефективну рідинну хроматографію за допомогою тест-системи «Hemoglobin Testing System BIO-RAD». Дослідження проводили на напівавтоматичному аналізаторі Mindray BA-88 (Китай).

Визначення в сечі рівнів реноспецифічного ферменту холінестерази проводили кінетичним методом з використанням бутірілтіохоліну за допомогою комерційного набору реагентів "Філісіт-Діагностика" (Україна). Для оцінки пошкодження тубулярного апарату досліджували активність ферментів нейтральної α -ГД та L-АП. Активність α -HD вимірювали за швидкістю утворення глюкози з мальтози та виражали в мікромолях мальтози, що розпалася за 1 годину. Активність L-AP визначали кінетичним фотометричним методом з використанням реактивів «Сигма» (США). Активність всіх ферментів була віднесена до 1 ммоль креатиніну сечі. Дослідження проводилися на програмованому фотометрі «Стат-ФАКС» (США), спектрофотометрі «СФ-2000 Біо» (Росія).

З метою виявлення порушень метаболізму сполучної тканини у дітей з ЦД, визначалися рівні в сечі ОП, колагенази, КЛА, ГАГ та вітаміну С. Рівень оксипроліну визначали з використанням методу А.А. Покровського (1974) у модифікації П.Н. Шараєва (1990) з перерахуванням на добовий діурез. Визначення КЛА здійснювалося за сумарною кількістю (при ферментативному гідролізі) вільного та пептидно-пов'язаного ОП у пробі, що діагностувалася. Наявність підвищеної мембранодеструкції сполучної нирки досліджували за вмістом у сечі продуктів неповного розпаду ГАГ за методом Gold E.W. (1981) у модифікації Г.А. Пауль (1995). Вміст вітаміну С визначався біохімічним методом, який базується на здатності вітаміну С відновлювати 2,6-дихлорфеноліндофенол.

Рівні показників метаболізму вітаміну D визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі «LabLine-90» (Австрія). Для визначення рівнів вітаміну D крові та сечі використовували комерційний набір «25-OH Vitamin D ELISA Assay Kit» фірми «Eagle Biosciences, Inc.» (США), рівні VD3Б визначали з використанням набору реагентів «Vitamin D binding protein, ELISA», фірми «Immundiagnostik» (Німеччина), відповідно до інструкцій виробника.

Розміри (максимальна довжина нирки, ширина нирки, товщина нирки) та внутрішню структуру нирок (ехогенність і рівномірність паренхіматозного шару, стан чашково-мискової системи і т.п.) визначали за допомогою ультразвукового дослідження в В-режимі з використанням ультразвукового діагностичного апарату DP-3300 (фірма «Mindray», Китай). Одержані показники розмірів нирок використовували для обчислення об'ємних морфометричних параметрів нирок, а саме: об'єм нирки (V_{ren}), об'єм мискової системи (V_{pelv}), об'єм паренхіми нирки (V_{par}), ехографічний рено-кортикальний індекс. Оцінювання одержаних кількісних показників проводили шляхом порівняння їх із величинами, які були визначені у здорових дітей Макєєвою Н.І. (2011).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів „Excell for Windows” та „Statistica 7.0. for Windows”. Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілکا або χ^2 Пірсона. В якості характеристики групи для ознак з розподілом відповідним до закону Гаусса визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку (S), стандартне відхилення ($S_{\bar{x}}$). Для вибірок з розподілом відмінним від нормального визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль). Для порівняння двох середніх арифметичних використовували двобічний критерій Ст'юдента. Для порівняння

двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW), для порівняння дисперсій – критерій Фішера (F).

Дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса використовували при порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні. Враховуючи закономірні вікові зміни розмірів нирок у дітей різної статі й віку, для проведення порівняльного аналізу цих показників використовували Z-оцінки. Для чинників, що мали статистичну значущість ($p < 0,05$), проаналізовано співвідношення шансів (Odds ratio, OR) виникнення події, визначено 95% інтервал надійності, критерій χ^2 , який використовується для порівняння спостережуваних результатів з тими, що очікуються, для вирішення питання: чи була вихідна гіпотеза обґрунтованою.

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Бісеріальний коефіцієнт кореляції (rbs) використовували для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 Пірсона (точний критерій Фішера у випадку таблиць 2x2).

Для побудови функціональної залежності між числовими змінними використовували процедуру множинного регресивного аналізу з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R–характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації (R²–чисельно виражає частку варіації залежної змінної).

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використано процедуру ROC-аналізу.

Результати власних досліджень та їх обговорення.

Під час аналізу вікових особливостей, встановлено переважання серед загальної кількості хворих з діабетом пацієнтів пубертатного періоду, порівняно з відносною кількістю хворих молодшого віку (відповідно $68,2 \pm 4,5\%$ та $31,8 \pm 4,5\%$, $p < 0,001$), що відповідає загальносвітовим статистичним показникам. При розподілі за статтю з'ясовано, що в групі обстежених із ЦД 1 типу в пубертатному віці хлопчиків вірогідно більше, ніж дівчат ($58,7 \pm 5,7$; $p = 0,029$).

У переважної більшості дітей, хворих на ЦД 1-го типу, спостерігалися хронічні ускладнення діабету. Серед обстежених у 65 ($59,1 \pm 4,7\%$) дітей мало місце хоча б одне хронічне ускладнення, 2 хронічних ускладнення мали 20 дітей ($18,2 \pm 3,7\%$), 3 ускладнення діабету – 12 хворих ($10,9 \pm 2,9\%$), а 4 ускладнення – 6 пацієнтів з ЦД ($5,5 \pm 2,2\%$).

Серед супутніх соматичних захворювань найбільшу питому вагу мали захворювання щитоподібної залози, а саме: 47 ($42,7 \pm 4,7\%$) дітей мали дифузний нетоксичний зоб, 14 ($12,7 \pm 3,2\%$) дітей страждали на аутоімунний тиреоїдит, ще у однієї пацієнтки зареєстровано вузловий зоб. Такий високий показник захворювання щитоподібної залози підтверджує наукові дані щодо ризику розвитку інших аутоімунних захворювань у дітей з ЦД 1-го типу

У дітей усіх груп встановлено наявність тривалої гіперглікемії, що підтверджує високий рівень HbA1c, без групових відмінностей (всі $p < 0,05$).

Показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у нормативних межах зареєстровано в половині обстежених дітей. Зниження ШКФ спостерігалось в

незначної кількості дітей, хворих на ЦД 1-го типу, а саме у 30,0% пацієнтів 3-ої групи та в 40,0% хворих 4-ої групи з тривалістю ЦД більше 5 років. Це пов'язано з виснаженням фізіологічних компенсаторних механізмів та прогресуванням ДН. Також у 20% пацієнтів 1-ої групи та 32% хворих 2-ої групи, спостерігалася тенденція до гіперфільтрації.

Програма обстеження включала визначення в сечі реноспецифічних ферментів із різним внутрішньоклітинним походженням порівняно із дітьми групи контролю (ГК) (табл.1).

За результатами дисперсійного аналізу встановлено наявність вірогідних міжгрупових відмінностей показників ферментурії у хворих на діабет та дітей контрольної групи. Високо значущий за всіма параметрами критерій Краскла-Уолліса L-AP ($H=54,39$; $p=0,0000$), α -HD ($H=62,82$; $p=0,0000$), ХЕ ($H=66,58$; $p=0,001$) дає право стверджувати, що активність ферментів залежить від приналежності обстежених до тієї чи іншої групи.

Таблиця 1.

Показники активності реноспецифічних ферментів у сечі дітей із цукровим діабетом 1-го типу та дітей групи контролю

Показник	Статистичні показники	Діти, хворі на ЦД 1-го типу (n=60)				ГК (n=20)
		1-а група (n=10)	2-а група (n=25)	3-я група (n=10)	4-а група (n=15)	
α -HD, мU/мл	Me	9,82	16,32*	10,35*	9,12	7,05
	Lq	9,73	15,92	9,94	8,72	6,55
	Uq	10,15	16,64	10,51	9,31	7,97
L-AP, нкат/1ммоль креатина	Me	5,8*	6,5*	6,4*	5,9*	4,8
	Lq	5,5;	6,4	6,3	5,7	4,5
	Uq	6,2	6,8	6,8	6,1	5,1
ХЕ, ОД/мг креатина	Me	5,75*	8,30*	6,45*	7,5*	2,97
	Lq	5,50	8,15	6,20	7,15	2,89
	Uq	6,12	8,54	6,70	7,65	3,10

Примітка. * – вірогідна різниця, порівняно із показниками групи контролю.

При дослідженні рівнів α -HD визначено статистично значуще підвищення цього показника у хворих 2-ої та 3-ої групи, порівняно з групою контролю (відповідно $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,017$). Показник α -HD достовірно не відрізнявся в дітей 1-ої та 4-ої групи (відповідно $p_{k-1}=0,0567$, $p_{k-4}=0,1487$). Під час попарного порівняння між групами були визначені достовірні відмінності (усі $p<0,05$). Оскільки α -HD сечі має виключно ниркове походження, підвищення її активності, у хворих на діабет, демонструє залучення в патологічний процес каналців нефрону. Найменше відхилення рівня α -HD сечі у дітей 1-ої групи може відображати компенсаторне збереження структурно-функціонального стану епітелію каналців, а низька активність α -HD у обстежених 4-ої групи, скоріше за все, обумовлена порушеннями тубулярного апарату нирки з формуванням склерозу.

Рівень реноспецифічного ферменту лізосомального походження L-AP, як маркеру пошкодження каналцевого епітелію, був статистично значуще вищим у

пацієнтів з ЦД при порівнянні з відповідними показниками дітей контрольної групи ($p_{k-1}=0,0009$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0000$, $p_{k-4}=0,0000$, відповідно). При попарному порівнянні не знайдено статистично значущих відмінностей між показниками ферментурії хворих 1-ої та 4-ої груп, а також 2-ої та 3-ої груп. За ступенем відхилення від нормативних показників найбільше відхилення рівнів L-AP зафіксоване у дітей 2-ої групи ($t=17,2$), друге рангове місце посів рівень L-AP у пацієнтів 3-ої групи ($t=11,52$), на третьому місці знаходиться показник L-AP в обстежених 4-ої групи ($t=9,93$). Найменше відхилення, однак вірогідне, визначено у хворих 1-ої групи ($t=5,4$). Підвищення екскреції з сечею лізосомального ферменту L-AP дозволяє діагностувати порушення цілісності тубулярного апарату та свідчить про глибоке пошкодження епітелію проксимальних каналців нирок

Результати аналізу концентрації холінестерази в сечі, як маркера підвищеної гломерулярної проникності, демонструють достовірне підвищення активності цього ензиму в хворих усіх груп під час порівняння із відповідними показниками дітей контрольної групи ($p_{k-1}=0,0001$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0000$, $p_{k-4}=0,0000$). Під час попарного порівняння між групами були визначені достовірні відмінності ($p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0012$, $p_{1-4}=0,0003$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{2-4}=0,0019$, $p_{3-4}=0,0000$). Одержані результати дозволяють констатувати наявність порушення цілості гломерулярного фільтру у дітей хворих на ЦД вже на першому році захворювання.

Тривале порушення цілісності гломерулярного фільтру в подальшому супроводжується розвитком МАУ, що підтверджено інтеркореляцією між рівнем холінестерази та МАУ ($r=+0,54$; $p<0,05$) у хворих 4-ої групи. Одержані результати доводять, що з метою виявлення пошкодження гломерулярного фільтру, слід визначати рівень холінестерази в сечі, як маркера ранньої гломерулярної дисфункції, а саме гіперфільтрації.

З метою визначення особливостей морфометричних параметрів нирок у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, залежно від тривалості хвороби та факту наявності МАУ обстежено 44 пацієнти віком від 6 до 17 років (середній вік $14,27\pm 2,89$ років). У залежності від тривалості ЦД та факту наявності МАУ хворих поділено на групи: I група ($n=12$, середній вік $12,91\pm 3,53$ років) – діти з тривалістю ЦД до 5 років, II група ($n=13$, середній вік $14,00\pm 2,68$ років) – пацієнти із тривалістю ЦД понад 5 років та нормоальбумінурією, III група ($n=19$, середній вік $15,32\pm 2,26$ років) – хворі на ЦД понад 5 років та наявністю МАУ. Діти, що мали аномалії нирок, до дослідження не залучалися. У дітей, хворих на ЦД 1-го типу, визначено односпрямовані подібні зміни об'ємних ниркових параметрів і пропорцій в порівнянні з віковими нормативами.

За відсутності вірогідних змін показника V_{ren} ($p_{k-I,II,III}>0,05$) від показників норми, в обстежених дітей зареєстровано значущі відмінності за іншими показниками, а саме: зменшення значення V_{relv} ($p_{k-I,II,III}<0,001$) та відношення V_{relv}/V_{ren} ($p_{k-I,II,III}<0,001$). Детальний аналіз виявив тенденцію до зростання показника V_{rag} під час збільшення тривалості хвороби, що підтверджується наявністю достовірного зростання цього параметру у хворих III групи ($p_{k-III}<0,05$, $p_{I-III}<0,05$, $p_{II-III}<0,05$) та вірогідним позитивним кореляційним зв'язком між рівнями МАУ та V_{rag} ($r=+0,37$, $p=0,041$).

Таким чином, у результаті аналізу морфометричних параметрів нирок з'ясовано, що у дітей, хворих на ЦД 1-го типу, при зростанні тривалості хвороби спостерігається гіпертрофія паренхіми нирок, однак вона відбувається на тлі одночасного зменшення об'єму мискової системи та сталому показнику об'єму нирки. Зменшення V_{relv} спостерігається під час збільшення тривалості ЦД ($r=-0,39$, $p=0,018$). Зменшення V_{relv} відображає стиснення мискової системи нирки гіпертрофованою паренхімою та зменшення об'єму збиральної системи органу, що призводить до порушення нормального відтоку сечі. Така структурна особливість нирок у дітей, хворих на ЦД, разом із гіперглікемією та нейропатією сечовивідних шляхів створюють певні умови формування пієлонефриту в цієї категорії хворих.

Одержаний позитивний вірогідний кореляційний зв'язок між рівнями МАУ та Ураг дозволяють зробити припущення, що збільшення паренхіми органу, у хворих на ЦД, відбувається завдяки розростанню екстрацелюлярного матриксу нирки.

Результати дослідження показників обміну сполучної тканини демонструють, що вміст метаболітів, які вивчалися, вірогідно відрізняється у пацієнтів з ЦД, порівняно з дітьми групи контролю (табл.2).

Таблиця 2.

Показники обміну сполучної тканини в сечі дітей з цукровим діабетом 1-го типу та дітей групи контролю

Показник	Статистичні показники	Діти, хворі на ЦД				ГК (n=20)
		1-а гр. (n=12)	2-а гр. (n=25)	3-а гр. (n=14)	4-а гр. (n=15)	
Оксипролін, мкмоль/л	Me	16,71*	22,75*	17,55*	20,35*	16,32
	Lq	16,47	21,80	17,35	19,70	16,24
	Uq	16,89	24,12	17,75*	21,35	16,45
ГАГ, мг ГАГ/ ммоль креат	Me	5,88*	8,66*	6,58	8,95*	6,75
	Lq	5,82	8,35	6,38	8,75	6,36
	Uq	5,95	8,85	6,80	9,20	7,12
Колагеназа, мкмоль/л	Me	36,00*	40,21*	37,33*	44,88*	32,38
	Lq	35,45	40,10	36,90	44,50	32,26
	Uq	36,83	41,20	37,70	45,20	32,54
КЛА, мкмоль оксипроліна/ л•год	Me	17,45*	19,75*	18,26*	21,5*	8,00
	Lq	16,69	19,33	17,80	20,95	7,80
	Uq	18,20	20,12	19,15	22,10	8,18
Вітамін С, мг %	Me	0,36*	0,27*	0,32*	0,26*	0,38
	Lq	0,35	0,25	0,31	0,25	0,37
	Uq	0,37	0,28	0,34	0,27	0,39

Примітка. * – вірогідна різниця ($p<0,05$), порівняно із показниками ГК.

Під час дисперсійного аналізу KW встановлено, що статистичні характеристики показників ОП ($H=74,23$, $p=0,00001$), колагенази ($H=76,54$, $p=0,00001$), КЛА ($H=75,26$, $p=0,00001$), ГАГ ($H=68,53$, $p=0,0001$), вітаміну С ($H=71,63$, $p=0,00001$) вірогідно відрізняються у дітей порівнюваних груп. Визначено високий ступінь дискримінації за всіма показниками обміну сполучної тканини, а саме: ОП ($\lambda=0,000835$, $F=28,3618$, $p=0,00000$), колагеназа ($\lambda=0,000853$, $F=29,369$,

$p=0,00000$), КЛА ($\lambda=0,002906$, $F=145,1507$, $p=0,00000$), ГАГ ($\lambda=0,000503$, $F=9,8026$, $p=0,00002$), вітамін С ($\lambda=0,00044$, $F=6,2874$, $p=0,000203$). Це дає право стверджувати, що рівень цих параметрів залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи.

Дослідження вмісту вільного ОП у сечі визначило вірогідне зниження його рівня, порівняно з контролем, у дітей усіх груп (відповідно $p_{k-1}=0,0029$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0001$, $p_{k-4}=0,0000$). Під час попарного порівняння між групами визначені вірогідні відмінності ($p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{2-4}=0,0004$, $p_{3-4}=0,0000$). Аналіз ступенів відхилення від нормативних показників з'ясував найвищий ступінь відхилення в дітей 4-ої групи ($t=19,27$). Наступне рангове місце належить ступеню відхилення цього показника в хворих 3-ої та 2-ої груп ($t=16,57$ і $t=16,34$, відповідно), а найменший ступінь відхилення зафіксовано в обстежених 1-ої ($t=4,19$) групи.

При дослідженні рівня колагенази визначено статистично значуще підвищення цього показника у хворих усіх груп у порівнянні з групою контролю (відповідно $p_{k-1}=0,0000$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0000$, $p_{k-4}=0,0000$). При попарному порівнянні визначені достовірні відмінності між відповідними показниками дітей усіх груп (відповідно $p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0004$, $p_{1-4}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{2-4}=0,0000$, $p_{3-4}=0,0000$). Подальший аналіз ступенів відхилення від нормативних показників продемонстрував найвищий ступінь відхилення в напрямку зростання в дітей 4-ої групи ($t=-71,4$). Наступне рангове місце належить ступеню відхилення цього показника в хворих 3-ої групи ($t=-43,3$). Третє рангове місце в напрямку збільшення рівня колагенази зареєстровано в пацієнтів 2-ої групи ($t=24,78$), а найменший ступінь відхилення зафіксовано в обстежених 1-ої групи ($t=11,52$).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC=0,91$ (відмінна модель), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень колагенази сечі більший ніж 40,21 мкмоль/л передбачає розвиток ДН з чутливістю 85,7% (95%CI 57,2-98,2), специфічністю 100% (95% CI 75,3-100,0) ($AUC=0,91$ [0,73; 0,98]).

Вивчення КЛА сечі хворих з'ясувало вірогідне підвищення цього показника в дітей усіх груп, порівняно з групою контролю (відповідно $p_{k-1}=0,0000$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0003$, $p_{k-4}=0,0000$). Попарне оцінювання КЛА визначило статистично значущі відмінності між рівнями цього показника у дітей усіх груп ($p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,04$, $p_{1-4}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{2-4}=0,0000$, $p_{3-4}=0,0000$). Найвище відхилення цього параметру встановлено в дітей 2-ої групи ($t=90,11$), друге рангове місце – в хворих 4-ої групи ($t=87,94$), на третьому місці знаходиться КЛА в пацієнтів 3-ої групи ($t=51,42$). Найменше вірогідне відхилення зафіксовано в пацієнтів 1-ої групи ($t=34,78$).

Ураховуючи наявність вірогідного зв'язку між рівнем КЛА в сечі хворих на ЦД 1-го типу та належністю пацієнта до тієї чи іншої групи (тобто від наявності чи відсутності МАУ), для з'ясування взаємозв'язку між рівнем КЛА сечі та формуванням ДН проведено процедуру ROC-аналізу. Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC=0,93$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень КЛА сечі більший ніж 20,15 мкмоль

оксипроліна/л•год передбачає розвиток ДН з чутливістю 85,7% (95%CI 57,2-98,2), специфічністю 100% (95% CI 75,3-100,0) (AUC=1,00 [0,76; 0,99]).

Аналіз сечової екскреції ГАГ хворих із ЦД 1-го типу визначив статистично значуще підвищення рівня цього показника у пацієнтів 2-ої та 4-ої груп, у порівнянні з ГК (відповідно $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-4}=0,0000$). Показник ГАГ достовірно не відрізнявся у дітей 1-ої та 3-ої груп у порівнянні з контролем (відповідно $p_{k-1}=0,135$ та $p_{k-3}=0,318$). При попарному порівнянні визначені достовірні відмінності між відповідними показниками дітей усіх груп ($p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0000$, $p_{1-4}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{2-4}=0,0017$, $p_{3-4}=0,0000$). Ранговий розподіл за ступенем відхилення від нормативних показників демонструє, що найвищий ступінь відхилення належить рівню ГАГ у сечі дітей 4-ої групи ($t=11,87$), друге рангове місце займає концентрація ГАГ у пацієнтів 2-ої групи ($t=10,57$).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC=0,95 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$.

Результати аналізу демонструють, що рівень ГАГ в сечі хворих на ЦД дітей, більший за 8,35 мг ГАГ/ммоль креат, передбачає наявність ДН з чутливістю 85,7% (95%CI 57,2-98,2), специфічністю 100% (95% CI 75,3-100,0) (AUC=0,95 [0,8; 1,00]).

Рівні вітаміну С вірогідно знижувалися в хворих усіх груп, порівняно з контролем (відповідно $p_{k-1}=0,0000$, $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0002$, $p_{k-4}=0,0000$). При попарному порівнянні визначено відмінності (відповідно $p_{1-2}=0,0000$, $p_{1-3}=0,0002$, $p_{1-4}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0000$, $p_{3-4}=0,0000$). Показник вітаміну С достовірно не відрізнявся у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп ($p_{2-4}=0,135$).

За ступенем відхилення від нормативних показників найбільше зниження вітаміну С у сечі зафіксовано у дітей 4-ї групи ($t=-21,11$). Наступне рангове місце належить показникам дітей 2-ї групи ($t=-20,65$). Найнижчий ступінь відхилення від нормативних показників, але достовірний зафіксовано в пацієнтів 3-ї та 1-ї груп (відповідно $t=-9,27$ і $t=-3,87$).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою AUC=0,87 (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$.

Результати аналізу демонструють, що рівень вітаміну С сечі менший, ніж 0,28 мг% передбачає наявність ДН з чутливістю 78,6% (95%CI 49,2-95,3), специфічністю 92,3% (95% CI 64,0-99,8) (AUC=0,87 [0,68; 0,97]).

Проведене дослідження показало, що розвиток ДН характеризується якісними та кількісними змінами складу колагену нирок, порушенням рівноваги між синтезом та розпадом колагену, складними порушеннями обміну сульфатованих глікозаміногліканів.

Для визначення вітамін-D-статусу та його ролі у патогенезі ДН обстежено 46 пацієнтів, хворих на ЦД 1-го типу, віком від 6 до 17 років, серед них 24 хлопчики та 22 дівчинки (відповідно 52,2% і 47,8%, $p>0,05$). Тривалість ЦД у всіх обстежених склала понад 5 років. Залежно від наявності МАУ діти були розділені на групи. До 1-ї групи увійшло 26 пацієнтів (середній вік $14,64\pm 1,63$ років) з

нормоальбумінурією, до 2-ої групи – 20 хворих з ДН в стадії МАУ (середній вік $12,09 \pm 0,93$ років). Оцінку вмісту вітаміну D крові здійснювали згідно рекомендацій ВООЗ та загальноприйнятих класифікацій: рівень вітаміну D менший ніж 20 нг/мл розглядався як дефіцит; вміст вітаміну D у діапазоні 20-29 нг/мл трактувався як недостатність; рівні вітаміну D понад 30 нг/мл відповідали нормі (табл. 3).

Під час проведення дисперсійного аналізу KW, статистичних характеристик показників метаболітів вітаміну D у сироватці крові й сечі обстежуваних було з'ясовано, що критерій Краскла-Уолліса, за всіма параметрами, високо значущий: вітамін D крові ($H=31,53$, $p=0,0000$), вітамін D сечі ($H=27,87$, $p=0,0000$), BDЗБ сечі ($H=27,51$, $p=0,0000$). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп статистично значуще відрізняються між собою, а рівень параметрів, які досліджувалися, залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи.

Таблиця 3.

Показники метаболізму вітаміну D у пацієнтів, хворих на ЦД 1-го типу та дітей групи контролю

Показник	Статистичні показники	Діти, хворі на ЦД 1-го типу		ГК (n=15)	P
		1-а група (n=26)	2-а група (n=20)		
Вітамін D крові, нг/мл	Me	22,03	15,83	30,65	$p_{1-2}=0,009$
	Lq	17,23	12,22	28,24	$p_{1-к}=0,0001$
	Uq	24,04	21,52	35,06	$p_{2-к}=0,0001$
Вітамін D сечі, нг/мл	Me	3,2	3,9	2,2	$p_{1-2}=0,0002$
	Lq	2,9	3,7	2,1	$p_{1-к}=0,0001$
	Uq	3,3	4,1	2,4	$p_{2-к}=0,0001$
BDЗБ сечі, мкг/л	Me	179,5	219,0	126,0	$p_{1-2}=0,0001$
	Lq	174,0	216,0	116,5	$p_{1-к}=0,0002$
	Uq	189,0	222,0	136,0	$p_{2-к}=0,0001$

При послідовному порівнянні зазначених показників у дітей кожної групи з контролем визначено вірогідне зменшення рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей з ЦД ($p_{к-1}=0,00002$, $p_{к-2}=0,000003$). Встановлено, що показники вітаміну D крові достовірно нижчі у пацієнтів з ДН, у порівнянні з дітьми з нормоальбумінурією ($p_{1-2}=0,0095$). Більш детальний аналіз з'ясував, що питома вага пацієнтів з мікроальбумінурією, які мають дефіцит вітаміну D, статистично значуще вища, ніж хворих на ЦД 1-го типу без ДН (77,8% проти 41,7%, $p=0,0244$). Розрахунки з'ясували, що діти з ЦД 1-го типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування ДН у 2,6 рази вище, ніж пацієнти з ЦД без дефіциту вітаміну D ($RR=2,63$, 95%CI (1,05;6,64), $\chi^2=4,1$, $p<0,05$). Згідно з рекомендаціями Rea & Parker, сила зв'язку між дефіцитом вітаміну D та розвитком ДН, була розцінена як відносно сильна ($C'=0,48$).

Для побудови функціональної залежності між рівнем вітаміну D у крові та іншими параметрами (числовими змінними) використовували процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\text{вітамін D крові} = -27,25 + (0,128 * \text{Hb1Ac}) - (0,196 * \text{МАУ}) + (2,8 * \text{L-AP}) + (0,153 * \text{BDЗБ});$$

$$R = 0,917; R^2 = 0,840; \text{Adj}R^2 = 0,798; F = 19,753; p < 0,001.$$

Коефіцієнт множинної регресії ($R=0,917$) відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між рівнем вітаміну D крові та Hb1Ac, МАУ, L-АП, BDЗБ. У той самий час, коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість говорити, що зниження рівня вітаміну D у крові пацієнтів з ЦД 1-го типу пояснюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії. Таким чином, у патогенезі дефіциту або недостатності вітаміну D у крові дітей з ЦД 1-го типу та тривалістю хвороби понад 5 років відіграє істотну роль рівень контролю гіперглікемії (Hb1Ac, $p=0,037$) та функціональний стан нирок, а саме стан гломерулярного (МАУ, $p<0,001$) й тубулярного апаратів (BDЗБ, $p=0,012$; L-AP, $p=0,046$).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC=0,98$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$. Результати аналізу демонструють, що рівень вітамін D крові менший за 14,02 нг/мл передбачає розвиток ДН з чутливістю 90,0% (95%CI 55,5-99,7), специфічністю – 100% (95% CI 84,6-100) ($AUC=0,98[0,86; 1,00]$).

Екскреція вітаміну D з сечею в пацієнтів з ЦД 1-го типу обох груп була статистично значуще вищою при порівнянні з відповідними показниками дітей групи контролю ($p_{к-1}=0,00016$, $p_{к-2}=0,00006$). Найвищий рівень вітаміну D у сечі зафіксовано у хворих 2-ої групи, як у порівнянні з контролем, так і з обстеженими з ЦД 1-го типу та нормоальбумінурією ($p_{1-2}=0,00001$). Виявлено сильний негативний зв'язок між рівнями вітаміну D у сироватці крові та сечі ($r=-0,81$, $p=0,0001$).

Для визначення функціональної залежності між рівнем вітаміну D сечі та іншими параметрами проведено множинний регресивний аналіз із покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, в результаті якого була одержана математична модель:

$$\text{вітамін D сечі} = 5,834 + (0,0134 * \text{МАУ}) - (0,643 * \text{L-AP}) + (4,073 * \text{вітамін C сечі});$$

$$R = 0,883; R^2 = 0,780; \text{Adj}R^2 = 0,739; F = 18,960; p < 0,001.$$

Високий рівень коефіцієнту множинної кореляції та коефіцієнт детермінації демонструють наявність «тісного» зв'язку між рівнем вітаміну D сечі та функціональним станом нирок, їхнього гломерулярного (МАУ, $p<0,001$) та тубулярного (L-AP, $p=0,005$) апаратів, метаболізму колагену в нирках (вітамін C сечі, $p=0,0102$).

Рівні BDЗБ зареєстрували достовірно вище у пацієнтів 1-ої та 2-ої груп, у порівнянні з дітьми групи контролю ($p_{к-1}=0,00007$, $p_{к-2}=0,00008$). При порівнянні вмісту BDЗБ у сечі хворих на ЦД 1-го типу встановлено, що сечова екскреція цього протеїну вірогідно вища в пацієнтів із ДН ($p_{1-2}=0,0002$). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на рівні понад 50%, площу під кривою $AUC=1,00$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості $p<0,0001$.

Результати аналізу демонструють, що рівень ВДЗБ сечі більший ніж 216,0 мкг/л передбачає розвиток ДН з чутливістю 100,0% (95%СІ 69,2-100,0), специфічністю – 100% (95% СІ 84,6-100) (AUC=1,00 [0,89; 1,00]).

Одночасність, односпрямованість та взаємозалежність показників ВДЗБ та метаболітів сполучної тканини досить переконливо проілюстровані наявністю вірогідних позитивних кореляційних зв'язків між рівнем ВДЗБ і колагенази сечі ($r=+0,60$; $p<0,001$), КЛА сечі ($r=+0,56$; $p<0,01$), ГАГ сечі ($r=+0,49$; $p<0,01$). Зафіксоване підвищення КЛА сечі в хворих із ЦД 1-го типу з одночасним зростанням рівнів ГАГ у сечі можна розцінити як «скидання» колагенолітичних ферментів крізь пошкоджений нирковий бар'єр, бо ГАГ потрапляють у сечу переважно шляхом клубочкової фільтрації, а їх гіперпродукція можлива за умов посилення катаболізму протеогліканів базальної мембрани та мезангія клубочків.

Використовуючи процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних з регресивної моделі, була одержана модель:

$$\begin{aligned} \text{ВДЗБ} = & 22,603 + (3,039 * \text{вітамін D крові}) + (17,026 * \text{вітамін D сечі}) - \\ & - (148,953 * \text{вітамін C сечі}) + (1,133 * \text{ОП сечі}) + (0,684 * \text{МАУ}); \\ & R = 0,976; R^2 = 0,953; \text{Adj}R^2 = 0,931; F = 43,760; p < 0,001. \end{aligned}$$

Рівень коефіцієнту множинної регресії ($R=0,976$) відображає наявність статистично значущого зв'язку між рівнем ВДЗБ та іншими параметрами моделі. У той самий час, коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість говорити, про підвищення рівню ВДЗБ у хворих на ЦД 1-го типу, що пояснюється зміною рівнів метаболітів вітаміну D (25-(ОН)-вітамін D крові, $p=0,004$; 25-(ОН)-вітамін D сечі, $p=0,002$), обміну сполучної тканини (процесів фіброзування – ОП сечі, $p=0,020$) й колагеноутворення (вітаміну C сечі, $p=0,027$), стану гломерулярного апарату нирок (МАУ, $p<0,001$).

ВИСНОВКИ

У роботі подано нове вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії, а саме: удосконалення ранньої діагностики та прогнозу формування й прогресування діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу на підставі дослідження стану гломерулярного й тубулярного апарату, визначення структурних, морфометричних параметрів нирок, вивчення показників обміну сполучної тканини та вітаміну D.

1. У хворих на ЦД 1-го типу виявлено вірогідно вищі рівні екскреції з сечею α -ND й L-AP, що є маркером порушення тубулярного відділу нефрону. Найвищі рівні α -ND й L-AP у дітей з тривалістю хвороби понад 2 роки свідчать про більш суттєву тубулярну дисфункцію, порівняно з дітьми з тривалістю діабету до 2 років. Тенденція до «псевдонормалізації» рівнів ферментурії у пацієнтів із тривалістю хвороби понад 5 років та наявністю МАУ відображує прогресування діабетичної нефропатії з формуванням склерозу.

2. Виявлено підвищення рівня холінестерази сечі у хворих на ЦД 1-го типу, незалежно від тривалості хвороби, що свідчить про порушення цілісності гломерулярного фільтру, починаючи з першого року захворювання. Зі зростанням

тривалості діабету збільшується й рівень проникності гломерулярного фільтру ($r=+0,59$; $p<0,01$).

3. У дітей з ЦД 1-го типу при збереженій швидкості клубочкової фільтрації під час зростання тривалості хвороби відбувається односпрямоване ремоделювання нирки за диспропорційним типом, тобто при відсутності зростання об'єму нирки спостерігається збільшення об'єму паренхіми нирок з одночасним зменшенням об'єму мискової системи.

4. У хворих з ЦД 1-го типу рівні сечової екскреції оксипроліну, колагенази, глікозаміногліканів, колагенолітичної активності вірогідно вищі. Залежність концентрації в сечі оксипроліну ($N=74,23$, $p=0,00001$), колагенази ($N=76,54$, $p=0,00001$), колагенолітичної активності ($N=75,26$, $p=0,00001$), глікозаміногліканів ($N=68,53$, $p=0,0001$), вітаміну С ($N=71,63$, $p=0,00001$) від тривалості діабету й рівня МАУ та високий ступінь дискримінації за цими показниками визначають наявність різних патернів дезорганізації сполучної тканини при формуванні й прогресуванні діабетичної нефропатії.

5. Визначено зниження рівнів вітаміну D крові у дітей з тривалістю діабету більше 5 років вірогідно, а найнижчі показники зафіксовані у пацієнтів із діабетичною нефропатією. Хворі з ЦД 1-го типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нефропатії у 2,6 рази вище, ніж пацієнти з ЦД без дефіциту вітаміну D ($RR=2,625$, 95% CI (1,048; 6,640)). Виявлено підвищення сечової екскреції вітаміну D та BD3Б у дітей з тривалістю діабету понад 5 років. Найвищі рівні вітаміну D та BD3Б у сечі зафіксовано у хворих з ДН (усі $p<0,0001$).

6. Вірогідні зв'язки показників вітамін-D-статусу у дітей з ЦД 1-го типу, а саме: вітаміну D крові з рівнями HbA1c, мікроальбумінурії, α -HD, L-AP, BD3Б сечі ($R=0,917$, $R^2=0,840$, $p<0,001$); вітаміну D сечі з МАУ, L-AP сечі, вітаміном С сечі ($R=0,883$, $R^2=0,780$, $p<0,001$); BD3Б з вітаміном D крові й сечі, оксипроліном сечі, вітаміном С сечі, мікроальбумінурією ($R=0,976$, $R^2=0,953$, $p<0,001$) – демонструють роль показників обміну вітаміну D у формуванні й прогресуванні ДН.

7. Діагностично-прогностичними показниками формування діабетичної нефропатії в дітей з ЦД 1-го типу з високим показником чутливості та специфічності ознаки є рівні вітаміну D крові $<14,02$ нг/мл ($AUC=0,98$ [0,86; 1,00]), BD3Б сечі $>216,0$ мкг/л ($AUC=1,00$ [0,89; 1,00]), колагенази сечі $>40,21$ мкмоль/л ($AUC=0,91$ [0,73; 0,98]), КЛА сечі $>20,15$ мкмоль оксипроліна/л•год ($AUC=1,00$ [0,76; 0,99]), ГАГ сечі $>8,35$ мг ГАГ/ммоль креат ($AUC=0,95$ [0,8; 1,00]) та вітаміну С сечі $<0,28$ мг% ($AUC=0,87$ [0,68; 0,97]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення ниркового пошкодження, у дітей з ЦД 1-го типу, до стандартів обстеження рекомендується ввести визначення показників функціонування тубулярного і гломерулярного апаратів (α -HD, L-AP, ХЕ), показників обміну сполучної тканини (ГАГ, КЛА, колагеназа та вітамін С) та вітамін-D-статусу (BD3Б, вітаміну D сечі та крові).

2. Для оптимізації системи моніторингу дітей з ЦД 1-го типу та прогнозування формування й прогресування ДН пропонується визначати ультразвукові

морфометричні параметри нирок з подальшим оцінюванням співвідношення показників об'єму нирки, об'єму паренхіми й об'єму мискової системи.

3. Для ранньої діагностики ДН у дітей з ЦД 1-го типу та тривалістю захворювання понад 5 років рекомендується використовувати наступні показники: підвищення рівнів сечової екскреції колагенази $> 40,21$ мкмоль/л, КЛА – понад $20,15$ мкмоль оксипроліна/л•год, ГАГ – більше за $8,35$ мг ГАГ/ммоль креат, VDЗБ $> 216,0$ мкг/л, зниження рівню вітаміну С сечі $< 0,28$ мг%, зниження вмісту вітаміну D у крові $< 14,02$ нг/мл.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цимбал В.М. Характеристика активності холінестерази в сечі у дітей з цукровим діабетом 1-го типу / В.М. Цимбал, Н.І. Макєєва, Н.Р. Бужинська // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. № 1(11). С. 89-91. (Здобувач особисто провів літературний огляд, виконав підбір хворих, провів діагностичні дослідження активності ферментів, статистично опрацював та проаналізував дані, підготував статтю до друку).

2. Цимбал В.М. Ранні маркери порушення тубулярної функції нирок у дітей з цукровим діабетом 1-го типу / В.М. Цимбал, Н.І. Макєєва // *Перинатологія та педіатрія*. 2013. № 2(54). С. 97-99. (Здобувач особисто провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, дослідив маркери пошкодження нирок, провів статистичний аналіз та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

3. Цымбал В.Н. Клиническое значение ферментурии у детей с сахарным диабетом 1-го типа / В.Н. Цымбал, Н.И. Макеева // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. № 3(43). С. 30-34. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів визначення ферментурії у обстежених, проаналізував та узагальнив дані, підготував статтю до друку).

4. Цимбал В.М. Особливості метаболізму сполучної тканини у дітей з діабетичною нефропатією / В.М. Цимбал // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2014. № 1(79). С. 123-126.

5. Цымбал В.Н. Витамин D-связывающий белок в роли маркера тубулоинтерстициального повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа / В.Н. Цымбал, Н.И. Макеева // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015. № 3(51). С. 32-35. (Здобувач виконав підбір хворих, провів оцінку пошкодження нирок, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував статтю до друку).

6. Цимбал В.М. Визначення метаболітів вітаміну D у дітей з діабетичною нефропатією / В.М. Цимбал // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015. Т. 15. № 4(52). С. 125-129.

7. Цимбал В.М. Клінічне значення рівнів вітаміну D крові у дітей з цукровим діабетом 1-го типу / В.М. Цимбал, Н.І. Макєєва // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1(15). С. 45-47. (Здобувач виконав літературний пошук, зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провів аналіз вітамін-D статусу у обстежених, статистично опрацював дані, підготував статтю до друку).

8. Tsymbal V.M. Urinary Biomarkers of Renal Dysfunction in Chronic Kidney Disease at Children / V.M. Tsymbal, N.I. Makieieva, N.A. Pidvalna // *Congress &*

Mastercourse EAP (Sep. 19-22, 2013, Lyon, France). Lyon, 2013. P. 86. (Здобувач зробив підбір хворих, статистично опрацював, проаналізував й узагальнила дані).

9. Tsymbal V.M. Vitamin D status in children with type 1 diabetes / V.M. Tsymbal, N.I. Makieieva // *Arch. Dis. Child.* 2014. Vol. 99. Suppl. 2. P. 271-272. doi:10.1136/archdischild-2014-307384.737. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

10. Tsymbal V. Early markers of renal tubular damage in children with type 1 diabetes / V. Tsymbal // *7-th International Student Medical Congress* (Jun. 24-26, 2015, Kosice, Slovakia). Kosice, 2015. T. 70. № 1. Suppl. 1. P.164-165.

11. Tsymbal V. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes / V. Tsymbal // *48th ESPN Meeting* (Sep. 3-5, 2015, Brussels, Belgium). Brussels, 2015. P. 65. doi 10.1007/s00467-015-3158-7.

12. Цымбал В.Н. Роль вітаміна D в формуванні і прогресивності діабетическої нефропатії у дітей / В.Н. Цымбал // *Вопросы современной медицинской науки: материалы науч. конф. с междунар. участием* (3-4 апр. 2015 г., г. Самарканд, Узбекистан). Самарканд, 2015. С. 219-220.

13. Цымбал В.Н. Новые подходы к диагностике диабетической нефропатии у детей / В.Н. Цымбал // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации: материалы 69-й науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием* (15-17 апр. 2015 г., г. Минск, Беларусь). Минск, 2015. С. 609.

14. Цимбал В.М. Експресія L-аланінамінопептидази сечі у дітей з цукровим діабетом 1-го типу / В.М. Цимбал // *Сучасні аспекти медицини та фармації-2013: матеріали всеукр. наук.-практ. конф.* (16-17 травня 2013 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2013. С. 178.

15. Цымбал В.Н. Роль показателів обміну сполучальної тканини в діагностиці діабетическої нефропатії у дітей / В.Н. Цымбал, Н.И. Макеева, Н.Р. Бужинская // *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (XIII Данилевські читання): матеріали наук-практ. конф. з міжнар. участю* (13-14 берез. 2014 р., м. Харків). Харків, 2014. С. 92-93. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

16. Цимбал В.М. Ультразвукова характеристика ниркових ренальних морфометричних параметрів у дітей із цукровим діабетом 1-го типу / В.М. Цимбал, Н.І. Макєєва // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю* (14-15 берез. 2017 р., м. Харків). Харків, 2017, С. 146-148. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував стендову доповідь).

17. Цымбал В.Н. Апоптогенные механизмы прогрессирования хронического заболевания почек у детей / В.Н. Цымбал, Н.И. Макеева // *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: материалы IV конгресса педиатров стран СНГ* (25-26 апреля 2012 г., Львов). Львов, 2012. – С.314. (Здобувач зробив підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував доповідь).

18. Цымбал В.Н. Гемодинамические и морфометрические ультразвуковые показатели почек у детей с диабетической нефропатией / В.Н. Цымбал // *Современные достижения молодых учёных в медицине: материалы II респуб. науч.-прак. конф. с междунар. участием* (27 ноября 2015 г., г. Гродно, Беларусь). Гродно, 2015. С. 209-211.

19. Цимбал В.М. Оцінка стану функціонального ниркового резерву у дітей хворих на цукровий діабет I типу / В.М. Цимбал. // *Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки: матеріали всеукраїнської наук.-прак. конф. присвяченої Дню науки* (17 травня 2012 р., м. Харків). Харків, 2012 – С.149-150.

20. Цымбал В.Н. Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани у детей с диабетической нефропатией / В.Н. Цымбал // *Молодежь и медицинская наука в XXI веке: материалы XV науч.-прак. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием*. (16-18 апреля 2014 г., г. Киров, Россия). Киров, 2014 – С.97.

21. Спосіб діагностики діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет / Цимбал В.М., Макеєва Н.І., Головачова В.О. // Патент на корисну модель №117978, МПК G01N 33/50 (2006.01) Україна. u 2017 02238; заяв. 10.03.2017; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13. (Здобувачу належить ідея корисної моделі, проведено аналітичний огляд, відбір хворих та аналіз результатів обстеження, сформульована формула корисної моделі).

АНОТАЦІЯ

Цимбал В.М. Оптимізація діагностики та прогнозу діабетичної нефропатії у дітей шляхом вивчення маркерів пошкодження нирок. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія. – Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2018.

Дисертаційна робота присвячена питанням ранньої діагностики та прогнозування діабетичної нефропатії у дітей з цукровим діабетом шляхом вивчення реноспецифічних ферментів, показників метаболізму вітаміну D та сполучної тканини, а також ультразвукових морфометричних ниркових параметрів.

Визначено підвищення екскреції реноспецифічних ферментів у пацієнтів з цукровим діабетом, що свідчить про пошкодження гломерулярного та тубулярного апаратів нирок вже на перших роках захворювання.

Аналіз морфометричних параметрів нирок показав, що зі зростанням тривалості діабету, відбувається односпрямоване ремоделювання нирок за диспропорційним типом.

Виявлено глибокі порушення метаболізму сполучної тканини у обстежених дітей. Науково обґрунтовано специфічні патерни дезорганізації сполучної тканини.

Встановлено вірогідно нижчі рівнів вітаміну D крові у дітей з тривалістю діабету понад 5 років в порівнянні з групою контролю. Виявлено підвищення рівнів екскреції вітаміну D та VD3B у сечі хворих на цукровий діабет.

Запропоновано додаткові діагностично-прогностичні маркери формування діабетичної нефропатії з високим рівнем чутливості та специфічності.

Ключові слова: діабетична нефропатія, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, сполучна тканина, вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок, діти.

АННОТАЦІЯ

Цымбал В.Н. Оптимизация диагностики и прогноза диабетической нефропатии у детей путем изучения маркеров повреждения почек. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, Харьков, 2018.

Диссертация посвящена вопросам ранней диагностики и прогнозирования диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом, путем изучения реноспецифичних ферментов, показателей метаболизма витамина D и соединительной ткани, а также ультразвуковых морфометрических почечных параметров.

Определено повышение экскреции реноспецифичних ферментов у пациентов с сахарным диабетом, что свидетельствует о повреждении гломерулярного и тубулярного аппаратов почек уже на первых годах заболевания.

Анализ морфометрических параметров почек показал, что с ростом продолжительности диабета, происходит однонаправленное ремоделирование почек по диспропорциональному типу.

Обнаружено глубокие нарушения метаболизма соединительной ткани у обследованных детей. Научно обосновано специфические паттерны дезорганизации соединительной ткани.

Установлено достоверное снижение уровней витамина D крови у детей с длительностью диабета более 5 лет в сравнении с группой контроля. Выявлено повышение уровней экскреции витамина D и VD3Б в моче больных сахарным диабетом.

Предложено дополнительные диагностически-прогностические маркеры формирования диабетической нефропатии с высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, соединительная ткань, витамин D, витамин D-связывающий белок, дети.

ABSTRACT

Tsymbal V.M. Optimization of diagnostics and prognosis of diabetic nephropathy in children by studying the markers of kidney damage. - The manuscript.

The dissertation for the degree of the candidate of medical sciences on specialty 14.01.10 - pediatrics. - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The dissertation is devoted to issues of early diagnostics and prediction of diabetic nephropathy in children with diabetes mellitus by studying renospecific enzymes, vitamin D, connective tissue metabolism and ultrasound morphometric renal parameters.

Increased excretion of renospecific enzymes in patients with diabetes mellitus has been determined, indicating a damage of glomerular and tubular apparatus during the first years of the disease.

The analysis of morphometric parameters of the kidneys detected that with increasing duration of diabetes, there is a unidirectional remodelling of the kidneys of disproportionate type.

Deep disorders of connective tissue metabolism have been detected in the examined children. Specific patterns of disorganization of connective tissue have been scientifically proved.

Significantly lower levels of vitamin D in children with duration of diabetes over 5 years have been detected. Increased levels of vitamin D and VDBP excretion in urine of children with diabetes mellitus have been found.

Additional diagnostic and prognostic markers of the formation of diabetic nephropathy with a high level of sensitivity and specificity are suggested.

Keywords: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, chronic renal failure, connective tissue, vitamin D, vitamin D-binding protein, enzymes, children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

α -HD	– α -глюкозидаза
KW	– Краскла-Уолліса тест
L-AP	– L-аланінамінопептидаза
Lq	– нижній кватиль
Me	– Медіана
MW	– Мана-Уітні тест
Uq	– верхній кватиль
H	– критерій Краскла-Уолліса
HbA1c	– глікований гемоглобін
Vpar	– об'єм паренхіми нирки
Vpelv	– об'єм мискової системи
Vren	– загальний об'єм нирки
BD3B	– вітамін-D-зв'язуючий білок
BOOЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГК	– група контролю
ДН	– діабетична нефропатія
ІФА	– імуноферментний аналіз
КЛА	– колагенолітична активність
МАУ	– мікроальбумінурія
ОП	– оксипролін
ХНН	– хронічна ниркова недостатність
ЦД	– цукровий діабет
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації