

© Шуцкая Ж.В., 2009

Ж.В. Шуцкая

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Городской диабетологический центр для детей и подростков ГУЗ ГП №44, Санкт-Петербург

История открытия патологических изменений в почках при сахарном диабете (СД) насчитывает более столетия. В 1840 г. в Парижском госпитале С. Bernard, проводя патоморфологическое исследование пациента с впервые выявленным СД, зафиксировал резко выраженное увеличение размеров почек [1]. В более поздних работах было показано увеличение почек при экспериментальном диабете [2]. Таким образом, было выдвинуто предположение, что нефромегалия обусловлена состоянием гипергликемии [3]. С момента открытия инсулина Banting и Best в 1921 г., «поздние» диабетические осложнения стали определять прогноз заболевания. В настоящее время диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее грозным осложнением СД, занимает лидирующие позиции в структуре контингента взрослых больных, нуждающихся в гемо- и перитонеальном диализе [4].

Длительное время нефропатию диагностировали в стадии, когда развивался симптомокомплекс нефротического синдрома и формировалась хроническая почечная недостаточность (ХПН). С 80-х годов прошлого столетия появились возможности диагностики и лечения доклинических стадий ДН у детей и подростков [5]. В настоящее время известно, что ДН при «диабете молодых» является основной причиной инвалидизации и смертности пациентов. Результаты исследований показывают, что чем в более старшем возрасте был установлен диагноз СД, тем ниже оказывалась кумулятивная частота развития терминальной стадии ХПН [6, 7]. По данным Европейской диабетической ассоциации, в популяции детей и подростков с СД 1-го типа (СД1) частота ДН на старом континенте составляет от 3,5 до 20% [8]. Тревожным является факт гиподиагностики ДН в педиатрической практике вследствие отсутствия клинических симптомов заболевания, роста заболеваемости СД [4].

В детском и подростковом возрасте преимущественно встречаются доклинические стадии ДН, в связи с чем основными критериями для верификации данного осложнения являются лабораторные показатели. Однако с целью исключения/подтверждения ДН необходимо проведение клиничко-анамнестического обследования больного, позволяющего обратить внимание педиатра-нефролога на признаки, прямо или косвенно указывающие на возможность развития диабетического поражения почек.

Согласно гипотезе В. Brenner и соавт., низкая масса тела (МТ) при рождении может служить предиктором почечных болезней как у больных СД, так и в общей популяции. По мнению авторов, небольшие размеры почек могут сопровождаться уменьшением количества почечных клубочков и увеличением градиента давления в почках [8]. Эта концепция не поддерживается полученными данными при исследовании связи между весом, размерами почек и количеством клубочков. Также при проведении популяционных исследований не было выявлено корреляции между микроальбуминурией (МАУ), уровнем артериального давления (АД) и МТ при рождении [9]. Таким образом, кажется сомнительным, что патологически низкая МТ при рождении может детерминировать развитие нефропатии. Влияние данного фактора, возможно, является незначительным и не играет роли при лечении пациентов.

Исследованиями доказана устойчивая взаимосвязь между длительностью СД и развитием ДН. Риск развития и прогрессирования ДН зависит от возраста дебюта СД. Значительно чаще и быстрее ДН развивается у пациентов с началом СД в пубертатном возрасте, достигая 44–45%, снижается при дебюте СД после 20 лет до 30–35% и не превышает нескольких процентов при дебюте заболевания у взрослых [10, 11]. Аналогичные тенденции были выявлены научной группой по изучению смертности в международном эпидемиологическом исследовании СД [6].

С момента выявления СД у ребенка степень компенсации метаболических нарушений, главным образом, гипергликемии, в основном определяет потенциальный риск развития ДН. У пациентов чаще отмечается неудовлетворительная компенсация углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>). Наличие других диабетических осложнений (ретинопатия, нейропатия и др.) может косвенно указывать на потенциальный риск развития ДН у детей и подростков с СД [10].

ДН является осложнением СД (МКБ 10: N 08.3), имеет определенную стадийность развития. В 2000 г. Минздрав РФ утвердил новую классификацию ДН, включающую три стадии развития этого осложнения: 1 — стадия микроальбуминурии; 2 — стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек; 3 — стадия ХПН [4]. Преимуществом данной классификации является адаптивность к практической диабетологии

и нефрологии. В международной нефрологической практике чаще используется классификация С.Е. Mogensen, основным достоинством которой является ее ориентация на выявление ранних стадий ДН. С момента ее разработки автором в 1983 г., внесения последующих дополнений, классификация представляет большой интерес для исследователей ДН [12].

Учитывая необходимость более ранней диагностики ДН, возникает вопрос, на какой стадии врач имеет возможность верифицировать ДН и начинать терапевтические мероприятия по сдерживанию прогрессирования ДН. Согласно классификации С.Е. Mogensen, развитие ДН характеризуется следующими стадиями.

**I. Стадия острой почечной гипертрофии и гиперфункции** характеризуется увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 20–50%, увеличением размеров почек, гипертрофией клубочков. Характерна нормаальбуминурия (<30 мг/сут), обратимость при хорошем гликемическом контроле. Исследования С. Bernard, начатые более века назад [1], в современных исследованиях подтвердились наблюдением, что у пациентов с СД и нефромегалией риск развития поражения почек был более высок [13]. Через какой-то период времени к нефромегалии присоединяются функциональные нарушения, а именно гиперфильтрация и внутриклубочковая гипертензия, наличие которых является патогенетическим ключом дальнейшего развития процесса [4]. В некоторых исследованиях корреляции не были выявлены, возможно, вследствие слишком широких критериев включения в исследование, в т. ч. пациентов с впервые выявленным СД до назначения инсулинотерапии. В то же время при эхографическом обследовании больных СД была выявлена достоверная корреляция показателей резистивности почечных сосудов с наиболее ранним проявлением ДН — клубочковой гиперфильтрацией. Авторы исследования предлагают рекомендовать исследование доплерометрических показателей почечной гемодинамики для подтверждения диагноза ДН на ранней доклинической стадии процесса и оценки прогноза дальнейшего его развития [14]. Однако проспективное исследование 353 пациентов с СД1, проведенное в Karolinska University Hospital Huddinge, показало, что гиперфильтрация не является ранним маркером ДН [15].

**II. Стадия нормаальбуминурии**, по мнению автора, развивается у пациентов со стажем СД 2–5 лет. По данным биопсии, основным морфологическим критерием является утолщение базальных мембран клубочков. Функциональными признаками этой стадии является увеличение СКФ на 20–50% и нормаальбуминурия (<30 мг/сут). При удовлетворительной компенсации углеводного обмена клубочковая фильтрация снижается. Диагностика данной стадии ДН затруднена вследствие

исключения возможности морфологического обследования пациентов СД.

**III. Стадия начинающейся ДН**, согласно данной классификации, развивается после 5 лет СД. Характеризуется МАУ (от 30 до 300 мг/сут), постепенным снижением СКФ. У некоторых пациентов отмечается умеренное повышение АД. Установлено, что с момента появления МАУ уровень АД повышается приблизительно на 3% в год. Адекватная инсулинотерапия позволяет стабилизировать МАУ и СКФ. Назначение комплексной патогенетической терапии также способствует снижению МАУ и предотвращает снижение СКФ.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской группы по изучению сахарного диабета, исследование МАУ входит в перечень обязательных методов обследования больных СД 1-го и 2-го типов. Скрининг на МАУ необходимо проводить следующим образом: 1 раз в год через 5 лет от начала СД (при дебюте основного заболевания до начала или после завершения пубертатного периода) или 1–2 раза в год с момента диагностики СД (при дебюте в пубертатный период). У больных СД 2-го типа (СД2) скрининг МАУ рекомендовано проводить 1 раз в год с момента диагностики СД [16]. Вопрос раннего выявления ДН, т. е. в доклинических стадиях, является принципиально важным, поскольку доказана возможность замедлить развитие ДН и отсрочить развитие уремии. В настоящее время принято считать МАУ лабораторным критерием, позволяющим с высокой степенью достоверности выявить доклиническую стадию ДН. Диагностической является величина экскреции альбумина с мочой более 30 мг/сут. Разработка эффективных и быстрых экспресс-методов определения альбумина позволяет проводить массовый скрининг детей и подростков с СД. Внедрение в клиническую практику тестов Микрал 1 и Микрал 2 принесло успех, особенно эффективным и простым в применении в клинике оказался тест Микрал 2 [12, 16].

**IV. Стадия выраженной нефропатии** сопровождается макроальбуминурией (протеинурией), стойким повышением АД, признаками неполного или полного нефротического синдрома, снижением СКФ [17]. Клиническая нефропатия развивается через 10–15 лет длительности СД, достаточно редко встречается у подростков.

Артериальная гипертензия, возникающая вторично вследствие диабетического поражения почек, как правило, у взрослых пациентов, со средним увеличением АД на 5 мм/год становится самым мощным фактором прогрессирования почечной патологии, по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходящим влияние метаболического фактора (гипергликемии и дислипидемии). Прогрессирование стадии замедляется при компенсации метаболических нарушений, патогенетической терапии [2, 10].

**V. Стадия уремии.** Формирование у детей и подростков терминальной ХПН практически невозможно, поскольку ее развитие происходит через 15–20 лет течения СД. В случае выявления у ребенка с СД1 симптомов, характерных для стадии уремии (снижение СКФ менее 10 мл/мин, артериальной гипертензии, интоксикации), следует думать о других причинах развития ХПН у ребенка.

В некоторой степени оптимистичным можно считать факт, что ДН, в отличие от диабетической ретинопатии, развивается не у всех пациентов СД. ДН встречается у 35% пациентов, страдающих СД. Риск возникновения ДН наиболее высок у больных со стажем СД до 15 лет, затем имеет тенденцию к снижению [12, 18].

В настоящее время известно, что у детей и подростков может развиваться СД2 [19]. Данные исследований подтверждают, что поражение почек при СД1 и СД2 весьма сходны. Без сомнения, существуют особенности, прежде всего связанные с основным заболеванием. Пациенты с СД2 имеют больший возраст и больший вес тела. При СД2 раньше возникает артериальная гипертензия с последующим поражением почек. При развернутой ДН при СД1 имеется явная корреляция между уровнем АД и уменьшением СКФ. Также при СД1 найдена корреляция между уменьшением СКФ и гликемическим контролем, но эта ситуация менее ясна при СД2, поскольку корреляции между снижением СКФ и  $HbA_{1c}$  не выявлено [10, 20].

Стадии ДН по классификации С.Е. Mogensen, безусловно, являются ориентиром в диагностике ДН и основой для дальнейших исследований. Согласно классификации, стадия МАУ развивается после 5 лет СД. Однако в последние годы это мнение получило опровержение. По данным исследования EURODIAB, в котором изучалась частота развития ДН в 26 различных центрах Европы, было показано изменение длительности стадий ДН в современных условиях. МАУ была выявлена у 18% больных СД1 и длительностью болезни менее 5 лет [21].

Как видно из представленных выше данных, основное внимание при ДН у детей и подростков уделяют раннему лабораторному признаку, такому как МАУ, а потому проявляют особый интерес к исследованию состояния гломерулярного аппарата [22]. Наличие морфологических изменений всех отделов нефрона на ранних стадиях заболевания определяют необходимость изучения функций канальцевого аппарата почки не только при длительных сроках болезни, но и при манифестации СД1 у детей и подростков [18]. Диагностическая оценка нарушений других функций почки, которые обычно анализируются нефрологами при нефропатиях (снижение способности почки к осмотическому концентрированию и разведению мочи), уходят на второй план в практике клинициста-диабетолога. Причин несколько, но одна из них в том, что при ДН нельзя использовать ни пробу Зимницкого, ни Фольгарда. Наличие глюкозы

в моче лишает возможности характеризовать функцию по концентрированию мочи из-за погрешности при определении относительной плотности по сравнению с пробами, где имеются лишь электролиты и мочевины [23]. По данным публикаций, актуален вопрос реакции почки на антидиуретический гормон при СД [24, 25]. По результатам исследования была выявлена тенденция к снижению осмоляльности ночных проб мочи у подростков при наибольшей длительности СД. У пациентов с начинающейся ДН реабсорбция осмотически свободной воды была ниже, чем у больных в дебюте заболевания и у подростков со стажем СД без ДН [26].

Проведенные исследования показали, что повышение экскреции лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкоминидазы с мочой является ранним маркером дисфункции канальцевого аппарата почек при СД. В ряде исследований поражение канальцев часто зависит не столько от качества метаболического контроля, сколько от наличия кетоза [27]. Стандартная оценка канальцевых нарушений по величине β<sub>2</sub>-микроглобулина в моче показала противоречивые результаты в различных исследованиях [18, 28].

Для верификации ДН необходима **дифференциальная диагностика** с «недиабетической» патологией почек. Заподозрить какое-либо альтернативное заболевание мочевой системы можно в тех случаях, когда течение патологии отличается от типичных проявлений ДН [29]:

- проявления почечного заболевания появились до развития СД;
- выявление МАУ в возрасте до 10 лет;
- раннее и/или быстрое нарастание неселективной протеинурии; развитие нефротического синдрома; быстрое снижение СКФ;
- изменения мочевого осадка, не характерные для ДН (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и др.);
- о дифференциальном диагнозе следует задуматься в случае развития почечной патологии на фоне постоянно оптимальной компенсации СД (уровень  $HbA_{1c} < 7\%$ ) и полном отсутствии других осложнений СД (ретинопатии, нейропатии и др.). Однако клинический опыт показывает, что развитие ДН в таких случаях не исключено, а также возможно сочетание диабетической и недиабетической патологии [18].

Наиболее часто при СД1 у детей и подростков диагностируются инфекция мочевой системы (ИМС) — пиелонефрит, цистит, уретрит. По данным литературы, частота ИМС при СД в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Причиной более частого развития ИМС считают снижение антибактериальной активности «сладкой» мочи, нарушение функции нейтрофилов, повышение адгезии уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей. Показано, что моча с повышенным содержанием глюкозы является благоприятной средой для бактерий, но в то же



время в очень высокой концентрации глюкоза ингибирует их рост. По данным исследований, штаммы *Esherichia coli*, экспрессирующие фимбрии 1-го типа, имеют более высокую адгезию к уроэпителию при СД [29]. Значимой причиной высокой частоты инфицированности мочевого тракта является нейропатия мочевого пузыря (проявление диабетической автономной полинейропатии, клинически характеризующейся урежением мочеиспусканий, исчезновением никтурии у больного СД). Особенностью ИМС при СД является атипичное (до 90% случаев) бессимптомное или малосимптомное течение. Заподозрить патологию можно на основании необъяснимой декомпенсации углеводного обмена и появлении кетонурии у пациентов с СД1.

**Принципы комплексной терапии диабетического поражения почек** состоят из нескольких направлений.

**I. Компенсация углеводного обмена.** Одним из критериев оптимальной компенсации является уровень  $HbA_{1c} < 7,6\%$ , что позволяет предупредить развитие и значительно снизить темп прогрессирования ДН. Адекватная инсулинотерапия ребенку с СД должна быть назначена эндокринологом-диабетологом. В России для детей и подростков рекомендованы только человеческие генно-инженерные инсулины и инсулиновые аналоги. Наибольшее распространение в настоящее время получила интенсифицированная (или базис-болюсная) схема [10, 18].

Лечение инсулиновой помпой (НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина, CSII — continuous subcutaneous insulin infusion) является более дорогостоящим методом, чем традиционное лечение шприцами или шприц-ручками. Использование помпы не отменяет интенсивную инсулинотерапию, а помогает совершенствовать ее с тем, чтобы доводить контроль углеводного обмена до целевых уровней. Следует отметить, что важное значение в поддержании удовлетворительной компенсации СД имеют самоконтроль, обучение ребенка и родителей в Школе диабета.

**II. Коррекция внутриклубочковой гипертензии** — важнейший компонент патогенетического лечения ДН. С этой целью назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). По данным литературы, своевременное и правильное назначение ИАПФ позволяет значительно снизить скорость прогрессирования ДН. Следует отметить, что ИАПФ в стадии протеинурии рекомендуются для постоянного применения [4, 22]. Препараты этой группы стали широко использоваться при недиабетических нефропатиях [30]. В последние годы в литературе все чаще упоминаются другие группы антигипертензивных препаратов, в т. ч. антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа, как средства коррекции внутриклубочковой и системной гипертензии при ДН. Однако в настоящее время

использование этих препаратов у детей ограничено [31].

**III.** В клинических исследованиях продемонстрирована целесообразность применения в лечении начинающейся ДН **препаратов гликозаминогликанов**, которые обладают способностью предотвращать пролиферацию мезангия и гиперпродукцию экстрацеллюлярного матрикса, а также утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее проницаемости и зарядоселективности [32].

**IV.** В настоящее время дискутируется вопрос об **ограничении животного белка** в лечении ДН у подростков. Целью подобных ограничений является снижение гемодинамической нагрузки на почки, провоцируемой высокобелковой диетой, и уменьшение фильтрационной нагрузки белком на почки. Отдельные авторы считают нецелесообразным у детей и подростков ограничивать белок как основной строительный материал растущего организма. В рекомендациях ISPAD Consensus (2000) предложено использовать диету с умеренным ограничением белка (до 0,9–1,2 г/кг/сут) подросткам на стадии МАУ, а на стадии протеинурии необходимо ограничение белка до 0,8–0,9 г/кг/сут [33].

**V. Гиполипидемическая терапия** (секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные, фибраты, ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы) — важный компонент патогенетического лечения у взрослых пациентов с ДН в стадии выраженной нефропатии, сочетающейся с дислипидемией. В педиатрической практике не рекомендуется использование вышеперечисленных препаратов из-за возможности развития побочных эффектов [10]. У детей и подростков с ДН в случае выявления липидных нарушений допустимо использование секвестрантов желчных кислот (холестирамин, холестинол).

**VI.** В качестве одного из перспективных направлений патогенетической терапии ДН рассматривается вопрос **коррекции повышенного уровня гомоцистеина** у детей и подростков с использованием препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В [34, 35].

**VII. Лечение сопутствующей патологии мочевой системы** следует выделить как отдельную составляющую терапии, направленной на предупреждение гломерулосклероза при СД.

В заключение дополнительно следует отметить, что своевременная диагностика и лечение ДН у детей и подростков во многом определяют качество жизни и прогноз пациента с СД. Сдерживание темпов прогрессирования диабетического поражения почек наиболее перспективно на ранних стадиях. Впоследствии своевременно проведенные лечебно-диагностические мероприятия могут позволить уменьшить количество пациентов, нуждающихся в заместительной диализной терапии, снизить риск сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с ХПН [4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bernard C.* Compte Rendu de la Societe du Biologie. 1849; 1: 80–81.
2. *Ross J, Goldmann GK.* Effect of streptozotocin-induced diabetes of kidney weight and compensatory hypertrophy in the rat. *Endocrinology.* 1971; 88: 1079–1082.
3. *Mogensen CE, Andersen MJ.* Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetics. Normalisation by insulin treatment. *Diabetologia,* 1975; 11: 221–224.
4. *Шестакова М.В.* Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? *Рус. мед. журнал.* <http://www.rmj.ru/2007/3>
5. *Gilbert R, Tsalamandris C, Allen T et al.* Early nephropathy predicts vision threatening retinal disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998 (9): 85–89.
6. *Nishimura R, Dorman J, Bosnyak Z et al.* Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: A report from the Allegheny county registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 117–124.
7. *Donnelly R, Horton E.* Vascular complications of diabetes. New York: Blackwell Publishing. 2005: 233.
8. *Brenner B, Rossing P, Tarnow L et al.* Low birth weight. A risk factor for development of diabetic nephropathy? *Diabetes.* 1995; 44: 343–347.
9. *Vestbo E, Damsgard E, Mogensen C.* The relationship between microalbuminuria in first generation diabetic and non-diabetic subjects and microalbuminuria and hypertension in the second generation (a population based study). *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (2): 32–36.
10. *Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А.* Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. М: Универсум Паблишинг, 2007.
11. *Svensson M, Nyström L.* Age at Onset of Childhood-Onset Type 1 Diabetes and the Development of End-Stage Renal Disease. *Diabetes Care,* 2006; 29: 538–542.
12. *Mogensen CE.* The Diabetic Kidney. New Jersey: Humana Press, 2006.
13. *Baumgartl H, Banholzer P, Sigl G et al.* On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. The role kidneys for the development of the diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 630–634.
14. *Пермитина Ю.В., Белоусов В.А., Воробьева В.А. и др.* Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков. *Эхография.* 2003; 4 (2): 154–159.
15. *Torbjörnsdotter T, Jaremko G, Berg U.* Nondipping and Its Relation to Glomerulopathy and Hyperfiltration in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 510–516.
16. American Diabetes Association. Definitions of abnormalities in albumin excretion (Nephropathy in Diabetes). *Diabetes Care.* 2004; 27: 79–83.
17. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология. СПб.: Сотис, 1997.
18. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Диабетическая нефропатия М.: Универсум Паблишинг, 2000.
19. *Aye T, Levitsky L.* Type 2 diabetes: an epidemic disease in childhood. *Current Opinion in Pediatrics.* 2003; 15: 411–415.
20. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000; 23 (3): 381–389.
21. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia.* 1997; 40: 1117–1242.
22. *Feld LG.* Diabetic nephropathy. *Pediatric nephrology.* Eds. Barratt TM, Avner ED, 5th, Baltimore: Lipincott Williams&Wilkins. 2004: 931–939.
23. *Наточин Ю.В.* Почки. Справочник врача. СПб.: СПб-ГУ, 1997.
24. *Bankir L, Bardoux P, Ahloulay M.* Vasopressin and diabetes mellitus. *Nepron.* 2001; 87: 8–18.
25. *Bardoux P, Bichet D, Martin H et al.* Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the rennin-angiotensin system. *Nephrol. Dialys Transpl.* 2003; 18: 497–506.
26. *Наточин Ю.В., Шуцкая Ж.В., Кузнецова А.А. и др.* Концентрационная способности почек при сахарном диабете у детей и подростков. Сахарный диабет. 2009; <http://www.diabetology.ru/2009/1>
27. *Caliskan S, Ficicioglu C, Hacibekiroglu M et al.* Tubular markers in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Turk. J. Pediatr.* 1997; 39: 213–218.
28. *Okten A, Kaya G, Karaguzel G.* Prevalence of diabetic nephropathy with Turkish children with IDDM. *Tr. J. Med. Scienses.* 1999; 29: 169–173.
29. *Хопельман А., Гирлингс С.* Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000; 2: 40–46.
30. *Игнатова М.С.* Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. *Педиатрия.* 2007; 86 (6): 5–14.
31. *Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al.* Improved survival in patients obtaining remission of nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney international.* 2004; 66: 1180–1186.
32. *Gambaro G, Van Der Woude F.* Glucosaminoglycans: Use in treatment of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 359–368.
33. ISPAD Consensus Guidelines for Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 2000: 221–223.
34. *Wotherspoon F, Laight D, Shaw P.* Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type diabetes mellitus. *Diabetes Vasc. Dis.* 2003; 3: 334–340.
35. *Сапера А, Carrea A, Caridi G.* Homocystein, folate, vitamin B12 levels and C677T MTHFR mutation in children with renal failure. *Ped. Nephrol.* 2003; 18: 114–118.