

© А. С. Калмыкова, А. Э. Абдуллина, 2020
УДК 616.379-008.64:547.962.9
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15143>
ISSN – 2073-8137

РОЛЬ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

А. С. Калмыкова, А. Э. Абдуллина

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

ROLE OF TYPE IV COLLAGEN IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Kalmykova A. S., Abdullina A. E.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее частым и серьезным осложнением сахарного диабета 1 типа, занимает одно из лидирующих мест в структуре причин хронической почечной недостаточности. Актуален поиск новых чувствительных маркеров данного осложнения на доклинической стадии. В обзоре обсуждаются традиционные показатели диабетического поражения почек, а также роль мочевой экскреции коллагена IV типа как раннего неинвазивного маркера диабетической нефропатии.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, коллаген IV типа

Diabetic nephropathy (DN) is the most frequent and serious complication of type 1 diabetes mellitus, occupying one of the leading places in the structure of the causes of chronic renal failure. The search for new sensitive preclinical markers of this disease is urgent. The review discusses the known indicators of diabetic kidney damage, as well as the role of urinary excretion of type IV collagen as an early non-invasive marker of diabetic nephropathy.

Keywords: children, diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, microalbuminuria, glomerular filtration rate, type IV collagen

Для цитирования: Калмыкова А. С., Абдуллина А. Э. РОЛЬ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):600-604. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15143>

For citation: Kalmykova A. S., Abdullina A. E. ROLE OF TYPE IV COLLAGEN IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):600-604. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15143> (In Russ.)

ДН – диабетическая нефропатия
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХПН – хроническая почечная недостаточность

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний среди хронической патологии неинфекционного характера, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии [1, 2].

СД 1 типа развивается в результате аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы, к которой предрасполагает ряд генетических аномалий и пока еще мало изученных факторов внешней среды. Этот тип диабета обычно возникает в детском или подростковом возрасте [3]. В 2006 году принята резолюция ООН о всемирной угрозе СД, призывающая к разработке национальных программ

по адекватной терапии и профилактике СД и его осложнений [4].

По данным Международной федерации диабета – International Diabetes Federation (IDF), в 2000 году в мире насчитывалось 395 тыс. детей с сахарным диабетом 1 типа. В 2017 году до 1 млн 106 тыс. возросло общее количество пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте до 20 лет, из них 586 тыс. детей (возраст <15 лет), притом что общая численность детского населения в мире составляет 1,94 миллиарда [1].

Ежегодно около 96 100 детей заболевают СД 1 типа. Россия, по данным IDF, занимает 6-е место по количеству новых случаев у детей в год (3100).

Общая численность пациентов с СД 1 типа до 18 лет на конец 2016 года составила в России 31 727 человек [5]. СД 1 типа приводит к нарушению всех видов обмена, вследствие чего развиваются поздние осложнения – причина ранней инвалидизации, в том числе диабетической нефропатии, встречающейся у 7–20 % детей и подростков [6].

ДН является наиболее распространенным микрососудистым осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа [7, 8], с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и требует в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) дорогостоящей заместительной терапии в виде диализа или трансплантации [9].

ДН и сформировавшаяся вследствие нее ХПН являются основной причиной смертности больных с сахарным диабетом [10, 11]. Около 1/3 больных СД 1 типа погибают от терминальной почечной недостаточности уже через 15–20 лет от начала заболевания. Наиболее неблагоприятный исход ДН наблюдается у лиц, заболевших в детском возрасте [12].

Развившийся в детстве СД снижает среднюю продолжительность жизни на 20 лет [11]. По данным детского отделения ЭНЦ РАМН, диабетическая нефропатия выявлена в 8,7 % случаев, по данным Европейской диабетической ассоциации – в 15 %. Очевиден приоритет ранних признаков ДН в замедлении формирования ХПН и её прогрессирования [13].

Для верификации диабетической нефропатии обычно рекомендуется использование двух показателей: уровня микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14–17]. Расчет уровня СКФ является доступным показателем функции почек, но его снижение отражает поздние функциональные изменения в почках [18]. Существует много причин для ошибок при расчете СКФ по уровню креатинина [19].

Несмотря на то что микроальбуминурия остается «золотым стандартом» раннего выявления ДН, она не является достаточно точным предиктором её риска из-за ряда ограничений [20]. Во-первых, микроальбуминурия может возникать только при наличии значительного повреждения почек [18, 21] и мало информативна на доклинической стадии ДН. Во-вторых, не у всех больных с микроальбуминурией течение диабетической нефропатии заканчивается терминальной почечной недостаточностью [22]. В-третьих, многие пациенты «возвращаются» к нормоальбуминурии, и у них также может наблюдаться снижение СКФ без перехода от нормо- к макроальбуминурии (концепция «неальбуминурической» диабетической нефропатии) [23, 24, 25]. Из этого следует, что микроальбуминурия не является оптимальным маркером раннего выявления диабетической нефропатии, предиктором ее прогрессирования. Умеренное увеличение экскреции альбумина может иметь экстраренальное происхождение, быть связано с ожирением, физическими упражнениями, диетой, курением, инфекцией, воспалением [26, 27], и, вообще, микроальбуминурия может наблюдаться у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек без диабета [28].

Экскреция альбумина с мочой имеет высокую вариабельность, доходящую до 40 % при последовательно выполненных измерениях. Наконец, установлено, что значения экскреции альбумина с мочой при СД 2 типа не всегда синхронизированы с изме-

нением фильтрационной функции почек; в частности, у 50 % больных СКФ может быть снижена даже при нормальном уровне альбумина в моче [29].

В настоящее время особое внимание уделяется стратегии поиска высокочувствительных биомаркеров прогнозирования развития ДН или риска прогрессирования заболевания до терминальной ХПН. Одной из важнейших групп таких биомаркеров являются маркеры повреждения гломерулярного аппарата почек [30].

Ведущую роль в формировании диабетической нефропатии занимает нарушение обмена коллагена, одного из компонентов внеклеточного матрикса. Из известных 28 типов коллагена в среднем 90 % в организме человека приходится на первые четыре. Ввиду развития процессов фиброобразования клубочков и интерстиция при СД в почках происходит повышенная кумуляция коллагенов I, III, IV и VI типов [10]. Показатели нарушения обмена рассматриваются в настоящее время как достоверные предикторы формирования фиброза почек при ДН [31].

Коллаген IV типа составляет основную структуру базальной мембраны и мезангиального матрикса клубочков почек, является высокомолекулярным фибриллярным белком с молекулярной массой приблизительно 540 кДа, состоит из цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ и, как правило, не подвергается фильтрации через базальную гломерулярную мембрану. Персистирующая гипергликемия при СД активирует метаболические, профиброгенные, реологические процессы в почечной паренхиме, вследствие чего в гломерулах происходит избыточный синтез и кумуляция коллагена IV типа с последующим развитием склероза клубочков. При накоплении коллагена IV типа и его метаболитов повышается их экскреция с мочой, что и предложено использовать как прогностический маркер ДН при СД [32].

Мочевая экскреция коллагена IV типа является высокочувствительным маркером для ранней неинвазивной диагностики диабетического и гипертонического поражения почек на начальных стадиях [33]. Повышенная экскреция коллагена IV типа выявлялась на ранних стадиях развития нефропатии при болезни Фабри до выявления альбуминурии и имела обратную корреляцию с уровнем СКФ, что позволяет предположить роль данного коллагена как показателя ранней почечной дисфункции [34]. Сообщается о значении коллагена IV типа в формировании нефропатии при синдроме Альпорта [35] и болезни Гудпасчера [36].

Экскреция коллагена IV типа с мочой может служить ранним специфическим показателем повреждения почек, связанного с диабетической нефропатией [37, 38]. По данным экспериментального исследования *in vivo* у мышей с искусственно моделированным СД отмечался повышенный синтез коллагена IV типа на ранних стадиях ДН, предшествующий развитию начальных морфологических изменений в почечной паренхиме – гиперфильтрации и гипертрофии гломерул [39]. У больных с инсулиннезависимым СД формирование поражения почек сопровождается повышением мочевой экскреции коллагена IV типа, причем содержание его в моче взаимосвязано с СКФ и прямо коррелирует с альбуминурией [40, 41]. Повышение уровня коллагена IV типа в моче у больных с СД 2 типа является более чувствительным и специфичным маркером повреждения почек, что может служить ранним пре-

диктором диабетической нефропатии [42]. При прогрессировании ДН при СД 2 типа закономерно увеличивается уровень мочевой экскреции коллагена IV типа [43, 44].

У более чем 2/3 пациентов с СД 2 типа, имеющих нормоальбуминурию и находящихся в группе с повышенной мочевой экскрецией коллагена IV, регистрировалась микроальбуминурия, что позволяет предположить роль базовой экскреции коллагена IV типа в моче как независимого прогнозирующего фактора для развития ДН. В соответствии с официальными рекомендациями комитета по ДН (Diabetic Nephropathy Committee) Японии увеличение уровня коллагена IV типа в моче является одним из ранних диагностических критериев для постановки диагноза ДН [45].

По мере нарастания уровня альбуминурии выявлено повышение уровня коллагена IV типа в моче и плазме, а также высокие уровни коллагена IV типа в группе больных СД с нормоальбуминурией – в 26 %, с микроальбуминурией – в 58 %, с макроальбуминурией – в 65 % случаев [46].

У больных с СД 2 типа установлено повышение мочевой экскреции коллагена IV типа по сравнению с группой контроля, получена прямая корреляция с альбуминурией, установлено, что повышение коллагена IV типа в моче может служить предиктором снижения уровня СКФ и формирования хронической почечной недостаточности [47, 48].

Уровни коллагена IV типа в моче положительно коррелировали с альбумин/креатининовым соотношением и обратно – с уровнем СКФ, что указывает на роль коллагена IV типа в моче как неинвазивного и раннего маркера для диагностики диабетической нефропатии до стадии микроальбуминурии и как индикатора прогрессирования диабетической нефропатии [49].

Увеличение уровня коллагена IV типа в моче у больных с СД 1 типа [49], а также с СД 2 типа без явной протеинурии [42] сопряжено с наиболее быстрыми темпами снижения показателей СКФ. Мочевая экскреция коллагена IV типа у больных с СД 2 типа с протеинурией отрицательно коррелировала с последующим снижением уровня СКФ, следовательно, его можно использовать для прогнозирования последующего снижения почечной функции, в том числе, и у пациентов с диабетом 2 типа с протеинурией [50].

Установлены четкие взаимосвязи между повышением уровня коллагена IV типа в моче, уровнем СКФ

и наличием протеинурии у пациентов с хронической болезнью почек недиабетического происхождения [51]. В когортном исследовании, в котором участвовали 1067 человек, выявлено, что повышенная экскреция коллагена IV типа является значимым независимым фактором риска снижения СКФ и одним из прогностических факторов ухудшения функции почек [52].

У детей школьного возраста и у молодых (до 40 лет) пациентов с СД 1 типа выявлено повышение уровня коллагена IV типа в сыворотке и в моче по мере увеличения длительности течения СД и снижения функции почек, причем все больные дети в группе с микроальбуминурией имели повышенный уровень исследуемого маркера [53].

По мере прогрессирования ДН у больных СД 1 типа отмечено более значимое повышение выделения коллагена IV типа с мочой, предложена возможность исследования мочевой экскреции коллагена IV типа с целью ранней неинвазивной диагностики процессов фиброобразования в почках при ДН [54].

Биопсия почек у больных СД 1 типа показала увеличение мезангиальной площади и диффузное представление коллагена IV типа по всей расширенной мезангиальной области в зависимости от выраженности гистологической картины диабетической нефропатии [55, 56].

Опубликованы данные нового общегеномного исследования 19 406 человек, выявившие в ассоциации пациентов с СД 1 типа 16 новых локусов, связанных с развитием ДН, и выделен наиболее значимый из них, который кодирует α3-цепь коллагена IV типа. Полученные данные могут дать новое понимание патогенеза этого состояния и помочь в определении потенциальных биологических целей для профилактики и лечения [57].

Заключение. Мочевая экскреция коллагена IV типа может являться ранним чувствительным неинвазивным биомаркером диабетической нефропатии на доклинической стадии, что делает значимым изучение этого маркера у детей с сахарным диабетом 1 типа. Кроме диагностической ценности, данный маркер может служить предиктором последующего снижения уровня СКФ и формирования хронической почечной недостаточности. Перспективными и значимыми являются дальнейшие исследования геномных ассоциаций у больных с СД 1 и 2 типа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
2. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: «Медицинское информационное агентство», 2016. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Sakharny diabet tipa 1: realii i perspektivy. M.: «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2016. (In Russ.)].
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossyskoy Federatsii: kliniko-statistichesky analiz po dannym Federalnogo registra sakharnogo diabeta. *Sakharny diabet*. – *Diabetes*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM8664>
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Петеркова В. А., Викулова О. К., Железнякова А. В. [и др.]. Сахарный диабет у детей и подростков по данным федерального регистра РФ: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):392-402. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Peterkova V. A., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V. [et al.]. Sakharny diabet u detey i podrostkov podannym federalnogo registra RF: dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik za 2013–2016 gg. *Sakharny diabet*. – *Diabetes*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9460>
6. Мухина Ю. Г., Османов И. М., Длин В. В., Бельмер С. В., Чугунова О. Л. Нефрология детского возраста. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: «ИД Медпрактика-М», 2010. [Mukhina Yu. G., Osmanov I. M., Dlin V. V., Belmer S. V., Chugunova O. L. Nefrologiya detskogo vozrasta. Izdaniye vtoroye, ispravlennoye i dopolnennoye. M.: «ID Medpraktika-M», 2010. (In Russ.)].

7. Uwaezuoke S. N., Chikani U. N., Mbanefo N. R. Diabetic Nephropathy in Childhood: Predictive Tools and Preventive Strategies, Advances in Nephropathy. Thomas Rath. Intech Open, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79331>
8. Macisaac R. J., Ekinci E. I., Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2014;63(2):39-62. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.048>
9. Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E., Zoungas S., Pil-lai A. [et al.]. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:1813--1821. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>
10. World Health Organization, Global Status Report on Non-communicable Diseases 2010, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2008.
11. Шестакова М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив.* 2016;(88)6:84-88. [Shestakova M. V. Saharnyj diabet i hronicheskaya bolezn' pochek: vozmozhnosti prognozirovaniya, rannej diagnostiki i nefroprotekcii v XXI veke. *Terapevticheskij arhiv.* – *Therapeutic archive.* 2016;(88)6:84-88. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688684-88>
12. Collins A. J., Foley R. N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C. [et al.]. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;59(Suppl.1):A7,e1–e420. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.11.015>
13. Шуმიлов П. В., Петросян Э. К., Чугунова О. Л. Детская нефрология. М: «МЕДпресс-информ», 2018. [Shumilov P. V., Petrosyan E. K., Chugunova O. L. Detskaya nefrologiya. M: «MEDpress-inform», 2018. (In Russ.)].
14. Kim S. S., Kim J. H., Kim I. J. Current Challenges in Diabetic Nephropathy: Early Diagnosis and Ways to Improve Outcomes. *Endocrinol. Metab.* 2016;31(2):245-253. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.245>
15. Tuttle K. R., Bakris G. L., Bilous R. W., Chiang J. L., de Boer I. H. [et al.]. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37:2864-2883. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
16. Кисельникова О. В., Мозжухина Л. И., Спивак Е. М. Клинико-функциональная характеристика диабетической нефропатии у детей. *Медицинский совет.* 2018;11:132-135. [Kiselnikova O. V., Mozhukhina L. I., Spivak E. M. Kliniko-funktsionalnaya kharakteristika diabeticheskoy nefropatii u detey. *Meditsinskiy sovet.* – *Medical advice.* 2018;11:132-135. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-132-135>
17. Дедов И. И., Шестакова М. В., Александров А. А., Галстян Г. Р., Григорян О. Р. [и др.]. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. *Сахарный диабет.* 2013;(1):1-120. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Alexandrov A. A., Galstyan G. R., Grigoryan O. R. [et al.]. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V. *Sakharny diabet.* – *Diabetes.* 2013;(1):1-120. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM20131S1-121>
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl.1):14-80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
19. Currie G., McKay G., Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: present and future. *World J. Diabetes.* 2014;5:763-776. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.763>
20. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3(1):1-150. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
21. Uwaezuoke S. N. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:221-231. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S143186>
22. Matheson A., Willcox M. D. P., Flanagan J., Walsh B. J. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: A review. *Diabet. Metab. Res. Rev.* 2010;26:150-171. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1068>
23. Perkins B. A., Ficociello L. H., Roshan B., Warram J. H., Krolewski A. S. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 2010;77:57-64. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.399>
24. Macisaac R. J., Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011;20:246-257. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283456546>
25. An J. H., Cho Y. M., Yu H. G., Jang H. C., Park K. S. [et al.]. The clinical characteristics of normoalbuminuric renal insufficiency in Korean type 2 diabetic patients: a possible early stage renal complication. *J. Korean Med. Sci.* 2009;24:75-81. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S75>
26. Zachwieja J., Soltysiak J., Fichna P., Lipkowska K., Stankiewicz W. [et al.]. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:1445-1451. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1443-z>
27. Camargo E. G., Soares A. A., Detanico A. B. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet. Med.* 2011;28:90-95. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03161>
28. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009;76:145-148. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.137>
29. Glasscock R. J. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? *Curr. Hypertens Rep.* 2010;12(5):364-368. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0133-3>
30. Carole G. Campion, Oraly Sanchez-Ferras, Sri N. Bat-chu. Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. *Can. J. Kidney Health. Dis.* 2017;4:2054358117705371. <https://doi.org/10.1177/2054358117705371>
31. Перцева Н. О., Чуб Д. И. Клинико-лабораторные показатели ранней диагностики прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Урология.* 2018;22(1-84):54-61. [Pertseva N. O., Chub D. I. Kliniko-laboratornyye pokazateli ranney diagnostiki progressirovaniya diabeticheskoy nefropatii u bolnykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Urologiya.* – *Urology.* 2018;22(1-84):54-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.1.2018.128148>
32. Лебедева Н. О., Викулова О. К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет.* 2012;(2):38-45. [Lebedeva N. O., Vikulova O. K. Markery doklinicheskoy diagnostiki diabeticheskoy nefropatii u patsiyentov s sakharnym diabetom 1 tipa. *Sakharny diabet.* – *Diabetes.* 2012;(2):38-45. (In Russ.)].
33. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М., 2016. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Sakharny diabet: ostryye i hronicheskkiye oslozhneniya. M., 2016. (In Russ.)].
34. Aguiar P., Azevedo O., Pinto R., Marino J., Baker R. [et al.]. New biomarkers defining a novel early stage of Fabry nephropathy: A diagnostic test study. *Mol. Gen. Metab.* 2017;121(2):162-169. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.007>
35. Cosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol.* 2017;(57-58):45-54. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.005>
36. Pedchenko V., Kitching A. R., Hudson B. G. Goodpasture's autoimmune disease A collagen IV disorder. *Matrix Biol.* 2018;(71-72):240-249. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.004>
37. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomark Res.* 2015;3:16. <https://doi.org/10.1186/s40364-015-0042-3>
38. Ming S., Qi Z., Wang L., Zhu K. Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy. *Chin. Med. J.* 2002;115(3):389-394.
39. Самотруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования. *Астраханский медицинский журнал.* 2019;14(3):45-57. [Samotrueva M. A., Sergalievaya M. U. Sakharny diabet: osobennosti eksperimentalnogo modelirovaniya. *Astra-*

- khansky meditsinsky zhurnal. – Astrakhan Medical Journal.* 2019;14(3):45-57. (In Russ.)).
<https://doi.org/10.17021/2019.14.3.45.57>
40. Климонтов В. В., Еременко Н. В., Мякина Н. Е., Фазулина О. Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2015;(1):87-93. [Klimontov V. V., Yeremenko N. V., Myakina N. E., Fazulina O. N. Tsistatin S i kollagen IV tipa v diagnostike khronicheskoy bolezni pochek u bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa. *Sakharny diabet. – Diabetes.* 2015;(1):87-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2015187-93>
 41. Araki S., Haneda M., Koya D., Isshiki K., Kume S. [et al.]. Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1805-1810. <https://doi.org/10.2337/dc10-0199>
 42. Inomat S., Haneda M., Moriya T., Katayama S., Iwamoto Y. [et al.]. Revised criteria for the early diagnosis of diabetic nephropathy. *J. Jap. Diabet. Soc.* 2005;48(10):757-759.
 43. Cheng Wang, Cui Cui Li, Wen Yu Gong, Tanqi Lou. New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. *Biomarker Res.* 2013;1:9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-9>
 44. Cawood T. J., Bashir M., Brady J., Murray B., Murray P. T., O'Shea D. Urinary collagen IV and α GST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes-a pilot study. *Am. J. Nephrol.* 2010;32(3):219-225.
 45. Ogawa S., Matsushima M., Okamura M., Senda M., Sakamoto T. [et al.]. Urinary type IV collagen excretion predicts an increased urinary albumin-to-creatinine ratio in normoalbuminuric patients with diabetes. *J. Diabetes Mellit.* 2012;2:413-426.
<https://doi.org/10.4236/jdm.2012.24065>
 46. Mahendran K. B., Bhaskar M. V., Santha K., Inmozhi R., Perumal K. K. Plasma and Urinary Type IV Collagen Levels for Early Detection of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2016;10(4):492-498. <https://doi.org/10.12816/0048890>
 47. Awwad D., Al-Sabbagh A., Al-Quobaili F. Urinary Type IV Collagen Levels in Syrian Type II Diabetic Nephropathy Patients. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013;22(2):103-108.
 48. Kotajima N., Kimura T., Kanda T., Obata K., Kuwabara A. [et al.]. Type IV collagen as an early marker for diabetic nephropathy in non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabet. Compl.* 2000;14:13-17.
 49. Morita M., Uchigata Y., Hanai K., Ogawa Y., Iwamoto Y. Association of urinary type IV collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2011;58(6):915-920.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.019>
 50. Katavetin P., Katavetin P., Susantitaphong P., Townamchai N., Tiranathanagul K. [et al.]. Urinary type IV collagen excretion predicts subsequent declining renal function in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2010;89(2):33-35.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.05.007>
 51. Furumatsu Y., Nagasawa Y., Shoji T., Yamamoto R., Iio K. [et al.]. Urinary type IV collagen in nondiabetic kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2011;117(2):160-166. <https://doi.org/10.1159/000319794>
 52. Kishi F., Nagai K., Takamatsu N., Tominaga T., Tamaki M. [et al.]. Urinary type IV collagen excretion is involved in the decline in estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population without diabetes: A 5-year observational study. *PLoS One.* 2018;13(4):195-523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195523>
 53. Nicoloff G., Baydanoff S., Stanimirova N., Petrova C., Christova P. Detection of serum collagen type IV in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus--a longitudinal study. *Pediatr. Diabetes.* 2001;2(4):184-190. [https://doi.org/10.1016/s1537-1891\(02\)00214-8](https://doi.org/10.1016/s1537-1891(02)00214-8)
 54. Adler S. G., Feld S., Striker L., Striker G., LaPage J. [et al.]. Glomerular type IV collagen in patients with diabetic nephropathy with and without additional glomerular disease. *Kidney Int.* 2000;57(5):2084-2092.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-755.2000.00058.x>
 55. Бондарь И. А., Климонтов В. В., Парфентьева Е. М., Романов В. В., Надеев А. П. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброзирования почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2011;14(4):29-31. [Bondar I. A., Klimontov V. V., Parfentyeva Ye. M., Romanov V. V., Nadeyev A. P. Mochevaya ekskretsiya kollagena IV tipa – ranny marker fibrozirovaniya pochek pri sakharnom diabete. *Sakharny diabet. – Diabetes.* 2011;14(4):29-31. (In Russ.)].
 56. Miner J. H. Type IV collagen and diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(1):3-4.
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0229-1>
 57. Salem R. M., Todd J. N., Sandholm N., Cole J. B., Chen W. M. [et al.]. Florez Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease Highlights Biology Involved in Glomerular Basement Membrane Collagen. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30(10):2000-2016.
<https://doi.org/10.1101/499616>

Сведения об авторах:

Калмыкова Ангелина Станиславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)352970; e-mail: kangelina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2610-7482>

Абдуллина Альфия Эмильевна, ассистент; тел.: 9097549584; e-mail: abdullina-0790@mail.ru