

ставляет ( $0,530 \pm 0,030$ ) г (отклонения от средней массы отдельных капсул не более 10 %), масса содержимого 1 капсулы — ( $0,410 \pm 0,030$ ) г (отклонения от средней массы содержимого отдельных капсул не более 10 %), распадаемость — 16 мин (< 20 мин). Содержание тритерпеновых веществ в 1 капсуле составляет от 0,156 до 0,160 г.

Приготовленная ЛФ может быть рекомендована в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Нами исследованы условия и сроки хранения разработанных ЛФ — жидкой ЛФ випома, гранул випома в капсулах, мази випома, гранул помала в капсулах и установлено, что все они стабильны при хранении в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 3 лет (срок наблюдения).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе гидрофильных БАВ шрота яблок разработана жидкая ЛФ и гранулы в капсулах, обладающие желчегонным, гепатопротекторным и гипохолестеринемическим действием, и мазь, обладающая ранозаживляющей активностью.

Далее, на основе суммы тритерпеновых веществ из шрота яблок разработана технология гранул в капсулах — потенциального гипополипидемического средства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВФС 42-2701-96 Терисерп. — 14.07.96.
2. Государственная фармакопея СССР. — XI — изд. — М.: Медицина, 1987. — Вып 1. — 336 с.
3. Использование нингидриновой реакции для количественного определения  $\alpha$ -аминокислот в различных объектах: Метод. реком. / Сост. А. В. Симонян, А. А. Саламатов, Ю. С. Покровская и др. — Волгоград, 2007. — 45 с.
4. Симонян А. В., Саламатов А. А., Аванесян А. А. // Фармация — 2007. — Т. 56, № 6. — С. 32—34.
5. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторным, желчегонным, гипохолестеринемическим и ранозаживляющим действием: Решение о выдаче патента РФ. — № 2007116676/15(018124) / А. В. Симонян, А. А. Саламатов, А. А. Аванесян и др. Заявлено 02.05.2007 — 12 с.
6. Способ получения средства, обладающего гипохолестеринемическим действием: А.С. 1767739 СССР, МКИ А61 К 35/78. — № 4843660/14 / Э. Т. Оганесян, Ю. К. Василенко, А. В. Симонян. Заявлено 29.06.90.

УДК 616. 379-008.64

## РАННИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА У ДЕТЕЙ

*Т. Л. Настаушева, В. П. Ситникова, М. А. Бобров, С. Т. Андреева*

*Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко*

Проведен анализ качественной и количественной характеристики протеинурии у 186 детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) в динамике. Установлено, что патологические типы уропротеинограммы (УПГ) появляются уже у половины детей на 1-м году болезни, среди них тубулярный характер белка мочи присутствовал в 11,76 %. Транзиторная протеинурия возможна на 2-м году заболевания, а микроальбуминурия (МАУ) — на 4-м. Увеличение «патологических» типов УПГ, частоты и количества протеинурии, МАУ наблюдается при стаже СД у детей более 5 лет.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, диабетическая нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, уропротеинограмма.

## EARLY MARKERS OF KIDNEY DISORDERS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS I TYPE

*T. L. Nastausheva, V. P. Sitnikova, M. A. Bobrov, S. T. Andreeva*

This article presents the dynamics of quality and quantity of proteinuria in 186 children with diabetes mellitus. It was defined that pathologic types of uroproteinogram (UPG) appeared in a half of the patients during the 1st year of disease. During this period the tubular type of UPG was defined in 11,76 %. Transitory proteinuria took place in the 2nd year of disease, while microalbuminuria (MAU) — in the 4-th year. Pathologic types of UPG, frequency and extent of proteinuria, MAU were increased after 5 year duration of diabetes mellitus.

*Key words:* diabetes mellitus, diabetic nephropathy, proteinuria, microalbuminuria, uroproteinogram.

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем как взрослой, так и детской эндокринной патологии является сахарный диабет, с учетом быстрого роста заболеваемости и развития осложнений, приводящих к инвалидизации и укорачивающих жизнь больных [1, 2]. Для пациентов, заболевших диабетом в детском возрасте, эта проблема наиболее

актуальна, так как у детей СД 1 протекает лабильно, с частыми декомпенсациями, что может способствовать более раннему развитию осложнений, в том числе и диабетической нефропатии (ДН) [3, 9]. Поражение почек при СД 1 у взрослых описано многими исследователями [1, 2, 5]. Диагностика ДН часто осуществляется на стадии клинических проявле-

ний, то есть при наличии протеинурии (ПУ), артериальной гипертензии, отеков. Остановить прогрессирующее в эту стадию невозможно, и процесс неминуемо приведет к хронической почечной недостаточности [4, 7]. Поэтому крайне важной является диагностика ДН у детей на ранних, функциональных стадиях для своевременного назначения адекватной ренопротективной терапии [4, 6].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить ранние признаки поражения почек у детей с СД 1.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 186 детей, страдающих СД 1 — 93 мальчика и 93 девочки. Возрастной контингент обследуемых составил от 4,08 до 18,00 лет, средний возраст —  $(13,81 \pm 2,85)$  лет. Стаж заболевания — от впервые выявленного до 16 лет, средняя продолжительность болезни —  $(4,94 \pm 3,27)$  лет. Дети наблюдались проспективно в течение 4 лет, а также ретроспективно до 2003г. При поступлении в стационар все дети находились в стадии декомпенсации углеводного обмена, уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в среднем составил —  $(12,16 \pm 3,57)$  %. На момент проведения специальных методов исследования ни у одного больного кетоза не отмечено.

Для количественной оценки ПУ использовался метод тест-полосок, а также реакция с сульфосалициловой и азотной кислотами.

Изучение качественного состава белка мочи (уропротеинограмма) проводилось методом автоматизированного гель-электрофореза на аппарате «Phast System», (Farmacia, Швеция). Расшифровка уропротеинограммы (УПГ) проведена согласно компьютерной программы с использованием сканера «Sharp JX-330». Разрешающая способность «Phast System» — 0,3 мг/л. Выделяли следующие типы УПГ: 1) нормальный или физиологический тип — определение только следов альбумина — до 30 мг/л; 2) тубулярный тип — наличие более 50 % белков с  $M < 41$  кДа в сочетании с альбумином, при этом белки  $M > 70$  кДа могли присутствовать в данной УПГ, но составляли менее 10 %; 3) гломерулярный тип — наличие или альбумина более 30 мг/л или альбумина в сочетании с белками, имеющими  $M > 67$  кДа (более 50 %), при этом микроглобулины (белки  $M < 41$  кДа) могли присутствовать, но составляли менее 10 %; 4) смешанный тип УПГ, где высокомолекулярные ( $> 67$  кДа) и низкомолекулярные ( $< 41$  кДа) белки присутствовали приблизительно в равном количестве и более чем 10 %; альбумин при данном типе УПГ был также постоянным компонентом.

Было изучено 322 УПГ в динамике.

Анализ суточной мочи на микроальбуминурию (МАУ) проводился 65 пациентам методом иммунохемилюминисценции на аппарате «Immunolite 2000» (Diagnostics Product Corporation, USA). Диапазоном МАУ

считали экскрецию альбумина 30—300 мг/сут (20—200 мг/л).

С учетом стажа СД при анализе проведенных исследований нами были выделены следующие группы больных: 1-я группа — 1-й год СД ( $n = 34$ ); 2-я группа — 2—3-й год СД ( $n = 76$ ); 3-я группа — 4—5-й год СД ( $n = 72$ ); 4-я группа — 6—10-й год СД ( $n = 76$ ); 5-я группа — более 10 лет СД ( $n = 19$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Протеинурия выявлена у 62 из 186 обследованных нами детей, то есть в 19,25 %. Согласно стажу СД, количество детей с ПУ распределялось следующим образом: при длительности заболевания до 1 года ПУ не отмечена ни у одного пациента; на 2—3-м годах заболевания количество пациентов с присутствием белка в моче транзиторного характера составляло 12,8 %; на 4—5-м годах болезни число детей с персистирующей ПУ оставалось на уровне 10 %, от 5 лет до 10 лет болезни она наблюдалась уже у 29,2 % больных и при стаже диабета свыше 10 лет более половины детей имели ПУ (57,7 %). Среднее значение суточной ПУ также увеличивалось с продолжительностью заболевания с  $(99,29 \pm 42,96)$  мг/сут на 2—3-м году до  $(165,15 \pm 95,39)$  мг/сут при стаже более 10 лет. Отмечена статистически достоверная разница в количестве и частоте ПУ у пациентов с большим стажем диабета ( $> 10$  лет) по сравнению с меньшей продолжительностью болезни (табл. 1).

Таблица 1

Динамика протеинурии у детей с учетом длительности СД 1

Параметры	Группы больных				
	1 $n = 34$	2 $n = 86$	3 $n = 80$	4 $n = 96$	5 $n = 26$
Число и % детей с ПУ	0/0	11 / 12,8	8 / 10	28 / 29,2	15 / 57,7
$p$	1-2 $< 0,01$ ; 1-3 $< 0,05$ ; 1-4 $< 0,001$ ; 1-5 $< 0,001$ ; 2-4 $< 0,05$ ; 2-5 $< 0,01$ ; 3-4 $< 0,05$ ; 3-5 $< 0,01$ .				
Среднее значение ПУ, мг/сут	0	$99,29 \pm 42,96$	$73,29 \pm 21,46$	$155,15 \pm 97,54$	$165,15 \pm 95,39$
$p$	1-2 $< 0,001$ ; 1-3 $< 0,001$ ; 1-4 $< 0,001$ ; 1-5 $< 0,001$ ; 2-3 $< 0,05$ ; 2-4 $< 0,01$ ; 2-5 $< 0,05$ ; 3-4 $< 0,01$ ; 3-5 $< 0,01$ .				

Примечания: в данной таблице и последующих:  $n$  — количество исследований; приведены только достоверные различия между показателями; ПУ — протеинурия.

Данные о частоте присутствия МАУ, ее количестве при различном стаже СД 1 у детей представлены в табл. 2.

До 3-го года заболевания МАУ не выявлялась; она присутствовала приблизительно у четверти детей со стажем СД 3—5 лет, с увеличением до одной трети больных при стаже 5—10 лет и определена у всех обследованных при стаже болезни более 10 лет. Установлены достоверные различия в частоте выявления МАУ между группами больных с различным стажем диабета (табл. 2). Среднее значение МАУ было лишь немно-

го выше цифр здоровых детей в 3-й группе больных (со стажем СД 3—5 лет), увеличиваясь более чем в 2 и 3 раза при продолжительности болезни более 5 и более 10 лет соответственно (4-я и 5-я группы). То есть, так же как и протеинурия, присутствие МАУ значимо увеличивалось каждые 3—5 лет.

Таблица 2

### Динамика МАУ при СД 1 у детей с учетом длительности заболевания

Параметры	Группы больных				
	1 n = 0	2 n = 11	3 n = 22	4 n = 27	5 n = 5
Кол-во детей с МАУ / %	—	0/0	6 / 27,3	9 / 33,3	5 / 100
<i>p</i>	2-3 < 0,05; 2-4 < 0,01; 2-5 < 0,001; 3-5 < 0,001; 4-5 < 0,001.				
Среднее значение МАУ, мг/л	—	0	51 ± 34,26	114,78 ± 75,61	128 ± 78,49
<i>p</i>	2-3 < 0,001; 2-4 < 0,001; 2-5 < 0,001; 3-4 < 0,05; 3-5 < 0,001.				

Изучение качественной характеристики протеинурии в динамике СД 1 у детей проводилась согласно УПГ. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

### Типы УПГ у детей с СД 1 в динамике

№ группы / тип УПГ	1 группа (1-й год СД) n / %	2 группа (2—3-й год СД) n / %	3 группа (4—5-й год СД) n / %	4 группа (6—10-й год СД) n / %	5 группа (более 10 лет СД) n / %
Н	15 / 44,12	44 / 51,16	31 / 38,75	25 / 26,04	3 / 11,54
Г	4 / 11,76	11 / 12,79	19 / 23,75	26 / 27,08	7 / 26,92
Т	4 / 11,76	9 / 10,47	3 / 3,75	4 / 4,17	0 / 0
С	11 / 32,35	22 / 25,58	27 / 33,75	41 / 42,71	16 / 61,54
<i>p</i>	н-г-<0,01 н-т-<0,01	н-г-<0,001 н-т-<0,001 н-с-<0,01	н-г-<0,05 н-т-<0,001 г-т-<0,05 г-с-<0,001	н-т-<0,001 н-с-<0,05 г-т-<0,01 т-с-<0,001	н-с-<0,001 г-т-<0,01 т-с-<0,001

Примечание: Н — нормальный тип УПГ, Г — гломерулярный тип, Т — тубулярный тип, С — смешанный тип.

Таблица 3 представляет распределение типов УПГ в динамике СД 1 у детей. В 1-й год болезни почти у половины пациентов определялся физиологический тип УПГ, то есть выявлялись только альбуминовые фракции в количестве до 30 мг/л. Гломерулярный и тубулярный типы наблюдались поровну и присутствовали только у единичных больных, достоверно реже, чем физиологический тип ( $p < 0,01$ ). Смешанный тип УПГ определен у трети детей. Всего «патологических» типов УПГ выявлено у 55,88 % обследованных в первый год болезни. Во 2-й группе больных также максимально часто определен нормальный тип белка мочи; достоверно реже гломерулярный и тубулярный типы. Смешанный тип определялся достоверно реже, чем физиологический и отмечен у четверти детей. Всего в данной группе выявлено 48,84 % пациентов с «патологическими» типами УПГ. На 4—5-м годах СД 1 более чем у трети больных определялся физиологический тип УПГ, достоверно реже гломерулярный и тубулярный типы. Гломерулярный тип отмечен приблизительно у четверти детей из данной группы, он

достоверно чаще встречался, чем тубулярный тип. Смешанный тип УПГ определен у трети детей. Данный тип изменений отмечался достоверно чаще, чем тубулярный. На 4—5-м году СД выявлено 61,25 % детей с «патологическими» типами УПГ. В 4-й группе больных (стаж СД 1—6—10-й год) максимально определялся смешанный тип УПГ, достоверно чаще физиологического и тубулярного типов. Гломерулярный тип, также как и нормальный, наблюдался примерно у четверти пациентов. Тубулярный тип отмечался только у единичных больных и достоверно реже, чем физиологический и гломерулярный. Всего патологических типов УПГ выявлено у 73,96 % детей. В 5-й группе больных более чем у половины пациентов определялся смешанный тип УПГ. Гломерулярный тип наблюдался примерно у четверти пациентов. Тубулярный тип не зарегистрирован ни у одного пациента из данной группы. Таким образом, патологических типов УПГ выявлено у 88,46 % детей со стажем диабета более 10 лет (табл. 3).

При анализе полученных данных очевидно, что частота и количественное выражение ПУ увеличивались прямо пропорционально длительности диабета — с максимальными значениями в группе детей со стажем заболевания более 10 лет. Обращает на себя внимание значительное увеличение частоты ПУ и ее среднего значения (более чем в 2 раза) в 4-й исследуемой группе (6—10-й годы болезни) по сравнению с более ранними сроками СД. Исследование МАУ показало, что она также достигала максимальных значений по частоте и среднему значению при длительности СД более 10 лет. Появление МАУ отмечено в 3-й исследуемой группе больных, то есть на 4—5-м годах болезни. Также как и при исследовании ПУ, отмечено ее 2-кратное увеличение к 6—10-му году болезни. Вероятно, что длительность диабета более 5 лет у детей, также как это описано у взрослых, является критическим периодом в прогрессировании поражения почек при СД 1 [3, 5, 7]. Интересным представляется факт отсутствия МАУ у больных во 2-й исследуемой группе (на 2—3-м году болезни), в то время как ПУ в эти сроки зафиксирована в 12,8 % случаев. Видимо, ПУ при данном стаже заболевания представлена в основном не альбуминовыми фракциями, а возможно микроглобулинами (тубулярные фракции), что показано нами при изучении УПГ.

Анализ УПГ показал, что максимально часто физиологический тип встречался при стаже диабета до 3 лет, а затем снижался обратно пропорционально стажу заболевания, достигая минимальных значений в 5-й группе больных — при длительности болезни более 10 лет. Обращает на себя внимание несколько меньшая частота данного типа УПГ на 1-м году СД, по сравнению со 2-й группой (44,12 и 51,16 % — соответственно). Видимо, это обусловлено невозможностью реабсорбции всех белков, попадающих в канальцевую систему почек, за счет увеличения фильтрационной фракции при значительной гипергликемии в дебюте СД [2,

6]. Эти изменения уменьшаются на 2-м году болезни по мере нормализации показателей углеводного обмена — на фоне интенсифицированной инсулинотерапии и диетотерапии. Отмечено значительное уменьшение физиологического типа УПГ при стаже заболевания более 5 лет. Гломерулярный тип в первые 3 года встречался в минимальном проценте. Его практически 2-кратное увеличение происходило на 4—5-м годах заболевания, достигая своего максимума при стаже болезни более 5 лет. Следует отметить, что тубулярный тип УПГ наблюдался только в первые годы СД 1 и в небольшом проценте (максимально в 1 год болезни — 11,76 %). Данный факт может отражать в первую очередь нарушения функции канальцев по сравнению с клубочковыми в начале СД. С 4-го года болезни изолированно тубулярный тип белка мочи практически не встречается, уступая место смешанному типу УПГ. Вероятно, это связано с тем, что при стаже СД 1 более 4—5 лет изменения канальцев имеют необратимый характер, сочетаясь с гломерулярными поражениями. Существует мнение, утверждающее, что первичным являются изменения клубочков, а изменения канальцев носят вторичный характер [3, 8, 9]. На наш взгляд, с учетом характера УПГ, вначале в процесс вовлекаются канальцы почек.

Таким образом, проведенный анализ качественного состава белка мочи показал, что критическим периодом для увеличения «патологических» типов УПГ является стаж СД 1 более 5 лет. Вероятно, данные изменения качественного состава белка мочи совпадают со структурными изменениями в нефроне, в дальнейшем приводящие к гломерулосклерозу. Однако у ряда больных «патологические» типы УПГ наблюдались с первых лет СД. Эти больные, безусловно, подлежат более тщательному наблюдению на предмет раннего начала ДН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Последовательность изменений количественного и качественного состава белка мочи при СД 1 характеризуется следующим: появлением патологических типов УПГ на 1-м году заболевания, среди них нередко является тубулярный тип; транзиторной ПУ на 2-м году и МАУ на 4-м году болезни.

2. Увеличение МАУ, ПУ и ее патологических типов наблюдается при стаже болезни более 5 лет.

3. Больные с транзиторной ПУ, патологическими типами УПГ в первые 2-3 года СД являются группами риска по развитию ДН.

4. Диагноз ДН правомочен у детей при сохранении патологических типов УПГ, ПУ и/или МАУ более года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетологи. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 239 с.
3. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева и др. — М.: ГУ ЭНЦ РАМН, 2003. — 96 с.
4. Шестакова М. В. // *Consilium medicum*. — 2001. — Vol. 3, № 11. — С. 541-543.
5. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: Механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей / М.В. Шестакова. — М.: МЗ РФ ГУ ЭНЦ РАМН, 2003. — 73 с.
6. Becker D. J. // *IDF Bulletin*. — 1996. — Vol. 4. — P. 34—39.
7. Danne T. // *Diabet. Med.* — 1997. — Vol. 14, № 12. — P. 1012—1025.
8. Rudberg S., Osterby R. // *Horm Res.* — 1998. — Vol. 50, suppl.1. — P. 17—22.
9. Viberti G-C. // *Medicographia*. — 1997. — Vol. 19. — P. 116—121.