

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 вилома, гранул вилома в капсулах, мази вилома, 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 α -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
p	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
p	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
p	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 встречался, 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.