

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК 616.379-008.64.07.08.053**

**ДЖУРАЕВА ЗИЛОЛА АРАМОВНА**

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ПОДРОСТКОВ: РАННЯЯ  
ДИАГНОСТИКА, МОДИФИКАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ**

специальность 5А 510102 –Эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание академической степени магистра**

**Научный руководитель:**

**д.м.н. профессор Хамраев Х.Т.**

**Самарканд - 2015**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика и классификация диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа	9
1.2. Скрининг, диагностика, дифференциальный диагноз. Маркеры начальных стадий диабетической нефропатии	17
1.3. Современные методы профилактики и лечения диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	24
2.1. Стандарты обследования подростков	24
2.2. Методы исследования	25
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	28
3.1. Клинико-метаболическая характеристика и факторы риска диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа	28
3.2. Исследование роли транзиторной микроальбуминурии в развитии диабетической нефропатии	44
3.3. Разработка диагностического подхода к количественной оценке концентрационной функции почки при сахарном диабете 1 типа у подростков	49
3.4. Определение рациональных методов профилактики и лечения диабетической нефропатии у подростков	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	78
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	79

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД — артериальное давление

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

ДИ — доверительный интервал

ДН - диабетическая нефропатия

ДР — диабетическая ретинопатия

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛГТНГТ — липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

МА - микроальбуминурия

ОР - относительный риск

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СД - сахарный диабет

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

НЬА1с — гликированный гемоглобин

## ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах мира, свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом 1 типа среди лиц молодого возраста за последнее десятилетие [8, 46, 50, 86, 198]. В настоящее время в Узбекистане заболеваемость больных сахарным диабетом 1 типа среди взрослого населения составляет 5%, а среди подростков по данным 2010 года - 7,4% [17, 34, 35] .

В течение последних десятилетий в ряде экономически развитых стран диабетическая нефропатия (ДН) вышла на первое место по потребности в заместительных видах терапии почечной недостаточности (гемодиализ или трансплантация почки), вытеснив на второе — третье места первично-почечные заболевания любой этиологии [103,124]. Данная тревожная тенденция побуждает исследователей продолжить изучение одного из наиболее неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД) — нефропатии.

Поражение почек является одной из основных причин инвалидизации и смертности пациентов при так называемом «диабете молодых» [165]. В связи с этим одной из важнейших задач диабетологии является диагностика и лечение ДН на ранних стадиях, когда еще возможно эффективное сдерживание развития патологического процесса в почках, при применении адекватных профилактических и лечебных мероприятий [151].

В исследованиях показано, что уже на начальных этапах развития СД почка, как один из основных эффекторных органов систем регуляции [128], реагирует на резко измененные метаболические параметры, прежде всего гипергликемию и связанную с ней гиперосмию [72]. Выявление компенсаторных возможностей почек в подростковом возрасте при

манифестации заболевания и по мере прогрессирования СД определяют их существенную значимость в прогнозировании ДН.

При формировании группы риска развития нефропатии у подростков применяется система учета стандартных факторов риска, роль которых убедительно доказана в многоцентровых исследованиях, основной контингент которых составляли взрослые больные СД[159,160]. До настоящего времени недостаточно изученными оставались факторы риска у подростков с СД, предрасполагающие к развитию ДН.

Значительным успехом в диагностике доклинической стадии нефропатии явилось принятие в рамках Сент-Винсентской декларации программы скрининга ДН, в соответствии с которой основным-лабораторным критерием ранней стадии ДН является микроальбуминурия (МАУ). Остается нерешенным вопрос о роли транзиторной МАУ как потенциального фактора риска развития ДН у больных СД 1 типа в подростковом возрасте. Актуальной задачей диабетологии остается оценка функционального состояния структур мозгового вещества почек, определение концентрационной способности.

Установлено, что основой профилактики и лечения ДН является достижение и поддержание стойкой метаболической компенсации нарушений не только углеводного, но и липидного обмена [5]. Выбор оптимальной инсулинотерапии остается основной задачей в системе профилактики осложнений при СД 1 типа, о чем свидетельствуют результаты проспективных исследований БССТ. Основным методом патогенетической терапии ДН является назначение ингибиторов АПФ. Исследования показали высокую эффективность препаратов данной группы в лечении нефропатии при СД 1 типа, в том числе на ранних стадиях ДН [20,22]. Однако даже при своевременном, регулярном применении ингибиторов АПФ не всегда удается достичь эффективного сдерживания прогрессирования нефропатии. В связи с этим существует необходимость оптимизации путей повышения

эффективности патогенетической терапии ДН, в данной роли может служить препарат проренал.

Изложенное выше позволяет считать, что изучение клинико-патогенетических особенностей ДН, разработка новых подходов к ранней диагностике, профилактике и лечению данного осложнения у подростков с СД 1 типа является актуальным в решении задачи по предотвращению ранней инвалидизации пациентов, связанной с прогрессированием ДН, развитием хронической почечной недостаточности.

#### **Цель исследования:**

Провести исследования по изучению факторов риска, ранней диагностики, лечения диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у подростков.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинические показатели и факторы риска диабетического поражения почек в подростковом возрасте с исследованием роли метаболических нарушений в патогенезе диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у подростков.
2. Разработать новый подход к оценке состояния концентрационной функции почки при сахарном диабете 1 типа у подростков с определением прогностического значения транзиторной микроальбуминурии для ранней диагностики диабетической нефропатии в подростковом возрасте.
3. Разработать оптимальные схемы профилактики и лечения диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у подростков с сахарным диабетом 1 типа с применением ингибиторов АПФ и проренала.

#### **Научная новизна**

Впервые выявлено, что факторами риска развития диабетической нефропатии у подростков является стойкая гипергликемия на ранних сроках основного заболевания, высокая степень полового развития, особенность соматотипа — высокий рост, женский пол пациентов.

Установлено, что транзиторная микроальбуминурия значима при прогнозировании диабетической нефропатии у подростков. Выявлено, что для пациентов с сахарным диабетом 1 типа при наибольших сроках заболевания и развитии осложнения (нефропатии) характерным изменением работы мозгового вещества почек является снижение реабсорбции осмотически свободной воды.

Обоснованы и систематизированы подходы к профилактике и лечению диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии у подростков, основанные на поддержании метаболической компенсации с момента манифестации сахарного диабета, применении курсов ингибиторов АПФ и проренала.

### **Практическая значимость**

Показано, что в системе ранней диагностики диабетической нефропатии у подростков следует учитывать высокую степень полового развития, особенность соматотипа, и половые различия. Установлено прогностическое значение транзиторной микроальбуминурии в развитии ДН. Определен новый подход к оценке концентрационной функции почек при СД 1 типа. При профилактике и лечении ДН на стадии микроальбуминурии наряду с поддержанием компенсации углеводного и липидного обмена обосновано применение систематических курсов ингибиторов АПФ и проренала.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с сахарным, диабетом 1 типа в возрасте до 18 лет имеют характерные клинико-метаболические особенности и факторы риска по развитию диабетической нефропатии.
2. Среди показателей гломерулярной дисфункции транзиторная микроальбуминурия, имеет прогностическое значение в развитии доклинической стадии диабетической нефропатии у подростков. Лабораторным признаком дисфункции мозгового вещества почки является снижение реабсорбции осмотически свободной воды.

3. Улучшение метаболического контроля способствует профилактике развития диабетической нефропатии. Применение систематических курсов терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента и проренала позволяет достичь эффективного снижения микроальбуминурии, предотвратить прогрессирование диабетической нефропатии до стадии протеинурии при СД 1 типа в подростковом возрасте.

**Апробация работы:** Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры эндокринологии, на межкафедральном заседании, на 68 и 69 научно-практической конференции молодых ученых СамМИ.

**Публикации:** по материалам диссертации подготовлено и опубликовано научные работы.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 97 страницах, иллюстрирована 7 рисунками и 13 таблицами. Указатель литературы включает источников, в том числе отечественных и зарубежных.



## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика и классификация диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа**

В различных популяциях распространенность ДН крайне вариабельна, особенно у подростков. Данные литературы о частоте развития ДН в подростковом возрасте весьма противоречивы [97].

Опасность данного осложнения состоит в том, что, развиваясь достаточно медленно и постепенно, диабетическое поражение почек клинически может не вызывать у больного ощущения дискомфорта. Лишь на выраженной стадии патологии почек у пациента появляются жалобы, позволяющие заподозрить ДН, однако в связи с поздней диагностикой эффективно помочь больному не всегда представляется возможным [65, 96]. Следует отметить, что в цитируемых источниках содержится незначительное количество данных о клинико-анамнестических, соматических особенностях пациента с СД 1 типа в подростковом возрасте [55, 82].

В частности, согласно гипотезе В. Brenner, низкий вес при рождении может служить предиктором почечных болезней, как у больных диабетом, так и в общей популяции [151]. По мнению автора, при небольших размерах почек может иметь место уменьшение количества почечных клубочков и как следствие увеличение градиента давления в почках. Эта концепция до настоящего времени не подтвердилась полученными данными при исследовании связи между весом, размерами почек и количеством клубочков. Также при проведении популяционных исследований не было

выявлено корреляции между МА, уровнем внутриклубочкового давления и весом при рождении. Таким образом; представляется сомнительным, что 'низкий вес при рождении' может детерминировать развитие нефропатии. Влияние данного фактора, возможно, является незначительным и не играет существенной роли при ранней диагностике и лечении, пациентов [286].

В цитируемых источниках приводятся данные о значении повышенного артериального давления (АД) как фактора риска МА (Svensson M., 2003). Однако в большинстве опубликованных работ показано, что системная артериальная гипертензия развивается вторично, при прогрессировании ДН у пациентов с СД 1 типа, не являясь иницирующим фактором диабетического поражения почек [107, 111, 275].

В настоящее время убедительно доказана возможность развития СД 2 типа у подростков (Башнина Е.Б., 2005, Аye T., 2003, Kaufman E.R., 2002). Данные исследований подтверждают, что поражение почек при диабете 1 и 2 типа имеют ряд общих клиничко-патогенетических особенностей [162, 212]. При этом, без сомнения, существуют отличительные особенности, прежде всего связанные с основным заболеванием. Пациенты с СД 2 типа имеют высокий индекс массы тела. При данном типе диабета раньше возникает артериальная гипертензия с последующим поражением почек [4, 49, 173].

В исследованиях доказана устойчивая связь между длительностью СД и развитием ДН [227]. Ранее было принято считать, что стадия МА развивается после 5 лет течения СД, однако в последнее десятилетие эта точка зрения получила опровержение. По данным многоцентрового исследования многочисленной когорты подростков с СД 1 типа, МА была выявлена у 18% больных с длительностью основного заболевания менее 5 лет [279].

Имеющиеся данные показывают, что риск развития и прогрессирования нефропатии зависит от возраста дебюта основного заболевания: Значительно чаще и быстрее ДН развивается у пациентов с началом диабета в пубертатном возрасте, достигая 44—45%, снижается до-

30—35% при дебюте диабета после 20 лет и не превышает нескольких процентов при дебюте заболевания у взрослых пациентов\* [305]. Аналогичные тенденции были выявлены научной группой по изучению смертности в Международном эпидемиологическом исследовании СД.

Наличие диабетической ретинопатии (ДР), по мнению ряда исследователей, указывает на риск развития ДН у подростков с СД, учитывая определяющее значение в патогенезе специфических осложнений диабета хронической гипергликемии [33, 169; 190].

### **Вопросы классификации диабетической нефропатии**

Как осложнение СД 1 типа диабетическая нефропатия (МКБ 10: № 08.3)« имеет определенную стадийность развития. В 2000 году была утверждена классификация ДН, согласно которой определены три стадии развития осложнения [20]:

1. Стадия микроальбуминурии.
2. Стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек.
3. Стадия хронической почечной недостаточности

Преимуществом данной классификации является определенность клинико-диагностических критериев каждой стадии, в результате чего она успешно применяется в практической диабетологии.

В международной педиатрической практике чаще используется классификация Mogensen С.Е., разработанная автором в 1983 году. Основным преимуществом данной, классификации является ориентация на выявление более ранних (еще до появления МА) стадий ДН. Длительное время данная классификация также является основой для научных исследований начальных этапов диабетического поражения почек [252]. Характеристика стадий ДН, представлена в таблице 1.

*Таблица 1*

**Классификация диабетической нефропатии (MogensenМедведев С.Е., 1983)**

Стадии ДН	Критерии диагностики	Время выявления
Доклинические стадии		
1. Стадия гиперфункции	Гиперфилтрация; гиперперфузия; гипертрофия почек; нормоальбуминурия ( $<30$ мг/сут)	Дебют СД
2. Стадия начальных структурных изменений	Утолщение базальных мембран клубочков; экспансия мезангиума; гиперфилтрация; нормоальбуминурия ( $<30$ мг/сут)	$> 2$ лет $< 5$ лет
3. Стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут.); нормальная или умеренно повышенная СКФ. Возможно нестойкое повышение АД.	$> 5$ лет

*1. Стадия острой почечной гипертрофии и гиперфункции*

Характеризуется увеличением СКФ на 20-50%, увеличением размеров почек, гипертрофией клубочков. Характерны также нормоальбуминурия ( $<30$  мг/сут), обратимость патологического процесса при удовлетворительном гликемическом контроле [248].

Клинические стадии		
4. Стадия выраженной ДН	Протенурия (более 300 , мг/сут.); АГ; снижение СКФ; склероз 50-75% клубочков	$> 10-15$ лет
5. Стадия уремии	Снижение СКФ $<10$ мл/мин.; артериальная гипертензия; азотемия; симптомы интоксикации. Тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз.	$> 15-20$ лет

Данные исследований С. Bernard, проведенных более двух веков назад [141], в современных исследованиях подтвердились некоторыми экспериментальными и клиническими наблюдениями: что при дебюте диабета с нефромегалией риск развития поражения почек оказывается более высоким [301]. Через какой-то период времени к нефромегалии, по данным исследований, присоединяются функциональные нарушения, а именно: «гиперфльтрация» и внутриклубочковая гипертензия, наличие которых является патогенетической основой дальнейшего развития; процесса [334]. Однако данная концепция дискутируется в научной<sup>5</sup> литературе [138, 277].

## *2. Стадия нормоальбуминурии*

Развивается у пациентов со «стажем» СД 2—5 лет. Согласно данным биопсии, основным морфологическим критерием является; утолщение базальных мембран клубочков [331]. Функциональными признаками этой стадии является увеличение СКФ на 20-50% и нормоальбуминурия (< 30 мг/сут). При удовлетворительной компенсации углеводного обмена клубочковая фильтрация снижается.

Диагностика данной стадии ДН затруднена вследствие отсутствия широких возможности морфологического обследования пациентов с СД [331,335].

## *3. Стадия начинающейся ДН*

По мнению автора классификации, данная стадия развивается« после 5 лет диабета. Характеризуется МА (от 30 до 300 мг/сут) [244, 249251, 278], постепенным снижением СКФ: У некоторых пациентов: отмечается умеренное повышение АД. Установлено, что с момента появления МА уровень АД повышается приблизительно на 3% в год. Адекватная инсулинотерапия позволяет стабилизировать МА и СКФ. Назначение комплексной патогенетической терапии также способствует снижению МА и предотвращает снижение фильтрации в клубочках нефрона [272, 278]:

## *4. Стадия выраженной нефропатии*

Сопровождается протеинурией, стойким повышением АД, признаками неполного или полного нефротического синдрома [89]; снижением скорости клубочковой фильтрации. Клиническая нефропатия чаще всего развивается через 10—15 лет после дебюта<sup>5</sup> СД. Достаточно редко встречается у подростков.

Возникая вторично вследствие диабетического поражения почек, артериальная гипертензия, как правило; у взрослых пациентов в среднем увеличивается на 5 мм рт.ст./год и становится самым мощным фактором прогрессирования почечной патологии, во много раз превосходящим по силе своего повреждающего воздействия влияние метаболического фактора (гипергликемии и дислипидемии). В исследованиях показана роль протеинурии в дальнейшем прогрессировании диабетического поражения почек [103, 154].

Прогрессирование данной стадии замедляется при достижении компенсации метаболических нарушений; назначении патогенетической терапии [111, 191].

#### *5. Стадия уремии*

На этой стадии фильтрационная функция почек продолжает неуклонно снижаться, приводя к нарастанию концентрации в крови токсических азотистых шлаков: Биохимическими маркерами данной стадии являются: пониженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до 10 мл/мин, повышение креатинина и мочевины сыворотки крови; гиперкалиемия и гиперфосфатемия. Потеря фильтрационной функции происходит за счет прогрессирующей окклюзии почечных клубочков; морфологически определяемой как тотальный диффузный или узелковый гломерулосклероз [94, 238]. Снижение скорости клубочковой фильтрации; до 10 мл/мин и ниже сопровождается симптомами уремической, интоксикации и требует применения эфферентных видов терапии [262].

Ранее понятие «хроническая почечная недостаточность» подразумевало, что вначале в течение многих лет у пациента было

хроническое почечное заболевание, а потом развивалась хроническая почечная недостаточность [12]. Причем начальные стадии почечной недостаточности чаще всего (в силу их бессимптомности) пропусkaliсь, пока не наступала терминальная стадия, требующая применения гемодиализа или трансплантации почки.

Термин «хроническая болезнь почек» (даже при отсутствии снижения скорости клубочковой фильтрации) подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование процесса и призван привлечь внимание врача. Именно потенциальная возможность утраты функции почек является важнейшим моментом в понимании термина «хроническая болезнь почек».

Таким образом, концепция хронической болезни почек расширяет старое понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия и затормозить ухудшение почечных функций.

«Хроническая болезнь почек» (как следует из названия) может быть и обобщающим термином, и самостоятельным диагнозом. Несмотря на многообразие этиологических факторов, большинство хронических заболеваний почек имеют единый механизм прогрессирования, а морфологические изменения в почках при почечной недостаточности-однотипны и характеризуются преобладанием фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью и к сморщиванию почек. Наличие единого комплекса характерных симптомов и патофизиологических нарушений, связанных общей причиной (гибель нефронов), дает формальные основания обозначить хроническую болезнь почек не только как синдром, осложняющий течение того или иного заболевания почек, но и как самостоятельную нозологическую форму (по аналогии с современными взглядами на хроническую сердечную недостаточность).

В 2007 году Всемирная организация здравоохранения существенно уточнила рубрику № 18 (ранее под этим кодом значилась «хроническая



почечная недостаточность») [25]. В целях сохранения общепринятой структуры диагноза рекомендуется диагноз «хроническая болезнь почек» указывать после основного заболевания и тогда кодировка болезни устанавливается в соответствии с МКБ по нозологической форме патологии, включая ДН [1].

*Классификация хронической болезни почек (K/BO(1) [1].*

Хроническая болезнь почек делится на 5 стадий по величине СКФ (табл.2).

- Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы.
- Значение СКФ < 60 мл/мин. (для диагностики хронической болезни почек) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

*Таблица 2*

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/ 1,73
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	менее 15

**Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.**



Таким образом, термин «почечная недостаточность» употребляется, когда речь идет о терминальной стадии хронического заболевания почек.

Некоторое время вопрос соответствия классификации хронической, болезни почек и ДН дискутировался в научной литературе: В настоящее время, по данным Огур Р. С соавт, 2009,. хроническая болезнь почек, является основной причиной смертности при СД, 1 типа. До настоящего времени в отечественной детской диабетологии настоящая классификация не нашла широкого применения.

## **1.2. Скрининг, диагностика, дифференциальный диагноз. Маркеры начальных стадий диабетической нефропатии**

В течение последних лет в рекомендациях Американской диабетологической ассоциации и Европейской группы по изучению СД<sup>1</sup> исследование МА входит в перечень обязательных методов обследования больных СД 1 и 2 типа [127]. Обоснованность данных рекомендаций показана в многочисленных исследованиях [217, 261].

Российские национальные стандарты оказания помощи больным СД- определяют необходимость проведения ежегодного скрининга на МА всем больным с момента постановки диагноза. Исключение, согласно, данным стандартам, представляют пациенты с СД 1 типа, заболевшие в раннем постпубертатном возрасте. У этой категории больных предлагается начинать скрининг спустя 5 лет после постановки диагноза. [1].

Лабораторным критерием, позволяющим с высокой степенью достоверности выявить доклиническую стадию ДН, является величина, экскреции альбумина с мочой (30—300 мг/сут, что эквивалентно 20-200 мкг/мин или 30-300 мкг/мг креатинина), подтвержденного проведением двукратного ретеста МА в течение месяца [1, 22].

Существует значительное количество методик определения альбуминурии [16, 50]. Разработка эффективных и быстрых экспрес-

методов определения, альбумина позволяет проводить массовый скрининг подростков с СД. Внедрение в клиническую практику тестов Микраль-1 и Микраль-2 значительно улучшило качество скрининга МА. Согласно современным стандартам, рекомендованным. Международным обществом по изучению сахарного диабета (2009), подтверждение ДН в стадии МА необходимо осуществлять количественным методом определения экскреции альбумина [50, 205].

Для верификации ДН необходим дифференциальный диагноз с «недиабетической» патологией почек. Заподозрить какое-либо альтернативное заболевание мочевыделительной системы можно в тех случаях, когда течение патологического процесса отличается от типичных проявлений ДН [89, 90, 92, 195]:

- проявления почечного заболевания появились до развития СД;
- выявление МА в возрасте до 18 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.).

Дифференциальный диагноз необходим в случае развития почечной патологии на фоне постоянно оптимальной компенсации СД и полном отсутствии других осложнений диабета (ретинопатии, нейропатии и др.). Однако клинический опыт показывает, что развитие ДН в таких случаях не исключено, а также возможно сочетание диабетической и недиабетической патологии [66].

Наиболее часто при СД 1 типа у подростков диагностируется инфекция мочевыводящих путей— пиелонефрит, цистит, уретрит. По данным литературных источников, частота инфекций мочевой системы при СД в 2—3 раза выше; чем в общей популяции. Причинами; более частого развития инфекции мочевыводящих; путей считают снижение

антибактериальной активности «сладкой» мочи; нарушение функции нейтрофилов, повышение адгезии уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей: Установлено, 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 *Escherichia coli*, экспрессирующие фимбрии 1-го типа, имеют более высокую адгезию к уроэпителию при СД. Значимой причиной высокой частоты инфицированности мочевого тракта является) нейропатия мочевого пузыря (проявление диабетической; автономной полинейропатии, клинически характеризующейся урежением мочеиспусканий, исчезновением никтурии у больного СД 1 типа. Особенностью инфекции мочевыводящих путей при СД является « атипичное (до 90% случаев) бессимптомное или малосимптомное: течение. Заподозрить патологию можно на основании необъяснимой декомпенсации углеводного обмена и появления кетонурии у пациентов с СД 1 типа [102].

Доклиническая диагностика и лечение поражения почек имеют принципиальное значение для улучшения прогноза пациентов с ДН. В связи с этим продолжается поиск диагностических маркеров; которые отражали бы наиболее ранние стадии данного осложнения.

Выявление МА является стандартным методом диагностики ДН в клинической практике. Нижний порог диапазона МА (30 мг/сут, или 20 мкг/мин) заведомо выше, чем максимальные значения экскреции альбумина с мочой у здоровых лиц. Показано, что у здоровых взрослых альбуминурия обычно не превышает 15 мкг/мин, составляя в среднем около 5 мкг/мин [71].

Диагностика стадий ДН до появления МА в настоящее время в широкой клинической практике не предпринимается. В имеющихся источниках указано, что ранним показателем нарушения внутрпочечной гемодинамики служит повышение СКФ до значения более 140 мл/мин, определяемой по пробе Реберга-Тареева [81]. Между тем данная методика не зарекомендовала себя в качестве скринирующей, учитывая

трудоемкость выполнения, высокий процент ошибок, а также отсутствие в настоящий момент четких рекомендаций по лечению ДН в стадии гиперфльтрации. Достаточно информативным критерием, свидетельствующим о вовлечении в патологический процесс почек при СД, является отсутствие функционального почечного резерва у больного [72, 83]. Однако сложность проведения нагрузочной пробы с белком для определения функционального, почечного резерва также не позволяет использовать данный диагностический подход в качестве скрининговой методики (Мухин Н.А. и соавт., 1990, Дедов И.И., Шестакова М.В., 2000).

### **1.3. Современные методы профилактики и лечения диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа**

Комплексная терапия диабетического поражения почек включает в себя несколько направлений. В соответствии с современными, представлениями о патогенезе диабетических микроангиопатий основой их профилактики являются достижение и поддержание стойкой метаболической компенсации нарушений не только углеводного, но и липидного обмена (Дедов И.И. и соавт., 2010). С этой целью при лечении больных СД 1 типа в настоящее время используют препараты инсулина различной продолжительности действия и их сочетания [26, 51-54]. В России для подростков, рекомендованы только человеческие генно-инженерные инсулины и инсулиновые аналоги. Наибольшее распространение на данный момент получила интенсифицированная (или базис-болюсная) схема [85]. Внедрение в диабетологическую практику аналогов, инсулина позволяет приблизить заместительную терапию инсулином к физиологической эндогенной секреции гормона [5].

Результаты проспективного долгосрочного исследования DCCT свидетельствуют о том, что поддержание уровня гликированного гемоглобина в пределах целевых значений является одним из важнейших показателей успешной профилактики сосудистых осложнений при СД 1 типа [164].

Многочисленными исследованиями было показано, что введение аналогов инсулина вместо препаратов инсулина человека или их совместное применение обеспечивает более выраженную степень нормализации постпрандиальной и базальной гликемии. Установлено также снижение частоты тяжелых гипогликемий при использовании инсулиновых аналогов короткого и пролонгированного действия. Уровень гликированного гемоглобина в клинических исследованиях имел тенденцию к снижению по сравнению с исходным (Касаткина Э.П. и соавт., 2003). Появились достаточно убедительные данные о снижении частоты диабетических осложнений при применении инсулиновых аналогов [5].

Лечение с применением инсулиновой помпы (НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; CSII — continuous subcutaneous insulin infusion) является более дорогостоящим методом, чем традиционное лечение с использованием шприцев или шприц-ручек. Применение помпы не отменяет интенсивную инсулинотерапию; а помогает совершенствовать ее, с тем чтобы доводить контроль углеводного обмена до целевых уровней. Следует отметить важное значение в поддержании удовлетворительной компенсации самоконтроля у пациентов с СД 1 типа [29].

За более чем 30-летний период, который пришелся на становление и расцвет эпохи доказательной медицины, ингибиторы АПФ заняли прочные позиции в перечне основных средств лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка, ишемической болезни сердца, а также ДН [268]. Именно дисбалансу нейрогуморальных систем отводится ключевая роль в патогенезе основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Этот дисбаланс нейрогормонов связан с преобладанием вазоконстрикторных, антидиуретических, пролиферативных систем, из которых важнейшую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, и ослаблением противостоящих систем - оксида азота, брадикинина, простаглицлина, натрийуретических пептидов. Ингибиторы АПФ уникальны тем, что,

действуя на оба звена одновременно, приводят их в равновесие. Основным фармакологическим свойством этих препаратов является их способность конкурентно блокировать превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 за счет снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Ингибиторы АПФ, кроме того, уменьшают секрецию альдостерона и вазопрессина, снижают активность симпатической нервной системы и трофические эффекты ангиотензина. Наконец, они способны тормозить активность кининазы-II и тем самым увеличивать уровень брадикинина в крови. В свою очередь, это приводит к выделению NO и вазоактивных простагландинов (простациклина и простагландина E2) [42, 64]. Следует отметить, эффективность препаратов данной группы в процессе восстановления фильтрационной функции почек у больных СД 1 типа [Шестакова М.В., 1991].

Широкое применение в различных клинических ситуациях ингибиторов АПФ обусловлено обширной доказательной базой, полученной в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях с участием нескольких сотен тысяч пациентов. Важнейшим достоинством этих препаратов является способность не только улучшать качество жизни, но и, что самое главное, увеличивать ее продолжительность. В настоящее время в различных руководствах рекомендуются к применению ингибиторы АПФ, прошедшие оценку в крупных клинических исследованиях [189].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Международной группы по изучению сахарного диабета, данные препараты должны, назначаться в обязательном порядке на любой стадии ДН [128, 205]. Результаты исследований показывают, что назначение этих препаратов на стадии МА даже при нормальном уровне АД позволяет предупредить появление протеинурии у 55% больных СД. Использование указанных препаратов на стадии протеинурии предупреждает развитие хронической почечной недостаточности, у значительного числа пациентов с СД [128, 201]. Назначение ингибиторов АПФ пациентам с развившейся недостаточностью

почек продлевает додиализный период жизни больных СД на 4-5 лет. Препараты этой группы стали широко использоваться при недиабетических нефропатиях [42, 43, 73].

Помимо этих средств патогенетической нефропротективной терапии доказана высокая эффективность других групп антигипертензивных препаратов, в том числе антагонистов рецепторов ангиотензина II I типа, как средств коррекции внутриклубочковой и системной гипертензии при ДН [111]. Однако в настоящее время использование этих препаратов у подростков ограничено.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Стандарты обследования подростков.

Для осуществления поставленных в работе цели и задач было обследовано 60 подростков с сахарным диабетом 1 типа. Больные были обследованы на базе областного эндокринологического диспансера г. Самарканда где подростки находились под амбулаторным наблюдением и были обучены согласно индивидуальным и групповым программам в "школе диабета". Лабораторные методы исследования проводились в лаборатории областного эндокринологического диспансера.

Всем больным выполнено стандартное клинико-anamnestическое обследование, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные исследования. Оценка показателей АД, соматотипа, учитывая возрастные особенности пациентов, проведена с использованием центильных таблиц. Степень компенсации нарушенного углеводного обмена оценивалась, в соответствии с ISPAD (International' SocietyforPediatricandAdolescentDiabetes) ConsensusGuidelines, 2006. Целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) являлся показатель  $< 7,6\%$ . Система наблюдения за больным с СД 1 типа включала в себя:

- определение HbA1c 4 раза в год;
- исследование МА;
- офтальмологическое обследование с фотографированием глазного дна;
- неврологическое обследование с определением вибрационной и других видов чувствительности;
- определение ограничения подвижности суставов.

Плановый осмотр у специалистов — нефролога, окулиста, невропатолога осуществлялся 1 раз в 6 месяцев.



Диагностика ДН проводилась согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2009).

## **2.2. Методы исследования**

### **Биохимические методы исследования**

1. Определение глюкозы крови натощак осуществлялось глюкозооксидазным методом с помощью наборов «Новоглюк – К.М., ЗАО «Вектор – Бест», а также при помощи индивидуальных глюкометров.
2. Оральный глюкозотолерантный тест определялся по стандартной методике с введением глюкозы *per os* из расчета 1,75 г глюкозы на кг массы тела.
3. Определение гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) производилось для оценки степени компенсации сахарного диабета на фоне проводимого лечения. Для определения уровня HbA<sub>1c</sub> исследовалась проба капиллярной крови из пальца руки пациента. Использовался автоматический анализатор DCA 2000™. В ходе анализа определяется концентрация гемоглобина HbA<sub>1c</sub> и общего гемоглобина в пробе крови.

Оценка степени компенсации нарушенного углеводного обмена проводилась в соответствии с ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) Consensus Guidelines, 2000 [127]. Целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> являлся показатель 7,6%.

2. Определялась концентрация общего холестерина - ХС (норма 3,0 - 5,60 ммоль/л), триглицеридов - Тг (норма 0,84 - 1,68 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности - ЛПВП (норма 0,60 - 1,30 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности - ЛПНП (норма 0,90 - 4,60 ммоль/л), липопротеидов очень низкой плотности - ЛПОНП (норма 0,40 - 0,80 ммоль/л), рассчитывался коэффициент атерогенности - КА (норма до 3,0). О содержании в сыворотке крови ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП судили по уровню холестерина, входящего в состав этих липопротеидов [24].

Забор венозной крови производили из локтевой вены в сухие чистые пробирки утром натощак после 12-часового голодания. Кровь центрифугировали в течение 15 минут при 2000 оборотах в мин., сыворотку переносили в микропробирки типа "Эппендорф" и хранили при температуре -20°C. Уровень холестерина, триглицеридов и ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли колориметрическим ферментативным методом [99]. К 1 мл реагента добавляли 10 мкл сыворотки, смешивали, инкубировали в течение 10 минут при температуре 30 градусов.

Уровень холестерина определяли как соотношение поглощения образца к поглощению стандарта, умноженное на концентрацию стандарта при длине волны 546 нм.

**Определение микроальбуминурии.** МА - лабораторный показатель экскреции альбумина с мочой, превышающий допустимые нормальные значения, но не достигающий степени протеинурии, определяемой традиционными лабораторными способами. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, в случае появления протеинурии экскреция альбумина превышает 300 мг/сут. Таким образом, общепринятым диапазоном МА, является экскреция альбумина от 30 до 300 мг в сутки.

Скрининг МА у пациентов с СД 1 типа проведен с использованием тест-полосок Micral-test-2 («Roche», Германия).

Пациентам, включенным в исследование эффективности патогенетической терапии ДН, МА определяли в суточной моче оригинальным методом конкурентного связывания ELISA. Исследования проведены на базе ЦНИЛ СамМИ.

### **Определение осмоляльности плазмы и мочи**

В норме осмоляльность плазмы (Опл) определяется концентрацией Na<sup>+</sup>, мочевины и глюкозы и вычисляется по формуле:

$$\text{Опл} = 2(\text{Na}^+)_{\text{ммоль/кг}} + (\text{Гл})_{\text{ммоль/кг}} + (\text{АМК})_{\text{ммоль/кг}}, \text{ или}$$

$$\text{Опл} = 2(\text{Na}^+)_{\text{ммоль/кг}} + (\text{Гл}/18)_{\text{мг\%}} + (\text{АМК}/2,8)_{\text{мг\%}},$$

где (Гл) - концентрация глюкозы.

В норме осмоляльность плазмы составляет 275-290 мосм/кг. Осмоляльность плазмы сохраняется постоянной благодаря механизмам, способным реагировать на изменения, равные 1-2% ее исходной величины см

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ "Excel-2000". В таблицах указывали средние значения показателей и стандартную ошибку. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Проводился корреляционный анализ между всеми исследуемыми показателями с использованием корреляционного коэффициента Пирсона.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-метаболическая характеристика и факторы риска диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа.

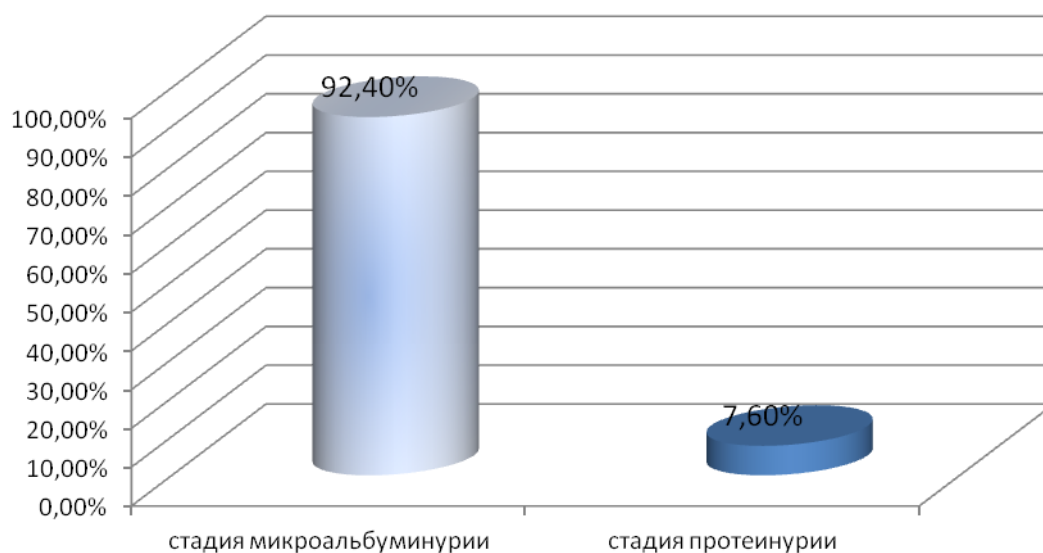
Одно из необходимых направлений оказания лечебной и профилактической помощи подросткам с СД 1 типа - ранняя диагностика специфических осложнений заболевания. Клиническо-эпидемиологические данные и результаты объективного обследования каждого пациента не только позволяют решать практические задачи по оказанию медицинской помощи подросткам, больным СД, но и служат предметом научных исследований и методических разработок, направленных на оптимизацию лечебно-профилактического процесса основного заболевания и специфических осложнений диабета. В связи с этим одной из задач нашего исследования являлось изучение клинико-метаболических особенностей ДН как одного из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений СД 1 типа.

В период наблюдения пациентов с 2012 по 2015 год в условиях Областного эндокринологического диспансера обследовано и выявлено, 25 подростков с СД 1 типа осложненным ДН (1 группа). Всем обследованным пациентам при верификации данного осложнения была проведена дифференциальная диагностика с первично-почечной патологией, физиологической протеинурией.

Диабетическое поражение почек наблюдалось у подростков в возрасте от 15 до 18 лет. У большинства пациентов, 92,4%, ДН была диагностирована в стадии МА и у 7,6% больных — в стадии протеинурии с сохранённой азотвыделительной функцией почек (рисунок 3.1.1). в качестве группы сравнения было обследовано 35 подростков с СД 1 типа но без ДН (2 группа).

В первую очередь, представило интерес изучение стажа заболевания. Так стаж СД у больных на момент начала обследования составлял от 6 до 9 лет со времени выявления заболевания. В среднем, у пациентов 1-ой группы

длительность диабета составила  $7,4 \pm 0,16$  лет, во 2-ой группе -  $7,6 \pm 0,24$  лет. При этом первую группу составили 11 (44%) подростков с длительностью диабета 6-7 лет и 11 (54%) пациентов со стажем заболевания 8-9 лет. Во второй группе число больных с длительностью сахарного диабета 6-7 лет



**Рисунок 3.1.1. Стадии диабетической нефропатии у подростков 1 группы**

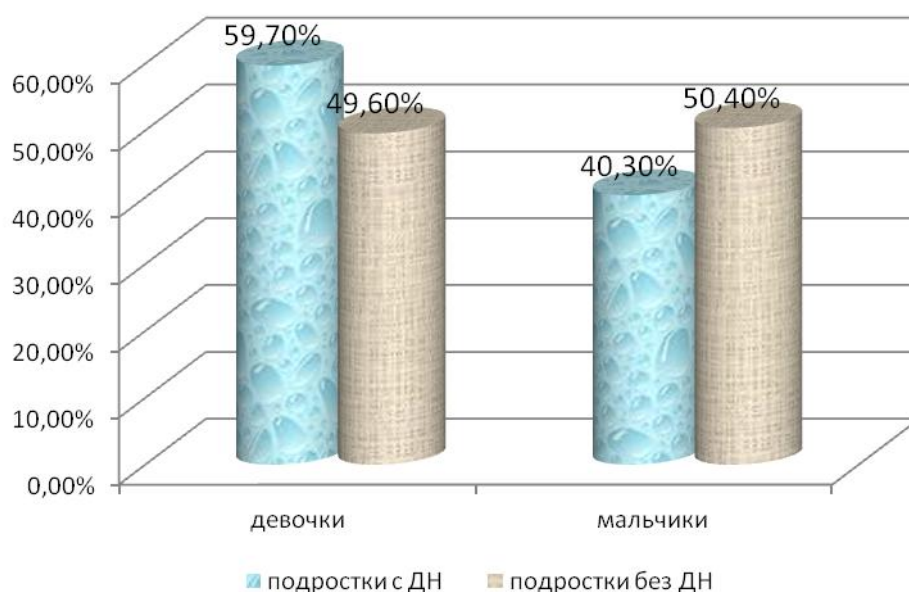
составила 17 подростков (48,5%), а со стажем заболевания 8-9 лет - 18 пациентов (51,4%). Таким образом, к началу исследования большая часть подростков страдала диабетом на протяжении 8-9 лет, при этом у подростков с ДН частота больных с такой длительностью заболевания была больше. Распределение больных в зависимости от длительности СД приведено в таблице 3.

**Таблица 3.1.1**

## Распределение пациентов в зависимости от длительности сахарного диабета

Группы наблюдения	Длительность СД			
	6-7 лет		8-9 лет	
	Абс.	%	Абс.	%
1-я (n=25)	11	44	14	6
2-я (n=35)	17	48,5	18	51,4

Исследование гендерных различий пациентов подросткового возраста с ДН при сравнении с пациентами без нефропатии позволило выявить следующую закономерность. Среди больных с диабетическим поражением почек преобладали лица женского пола по сравнению с пациентами без ДН. Результаты представлены на рисунке 3.1.2.

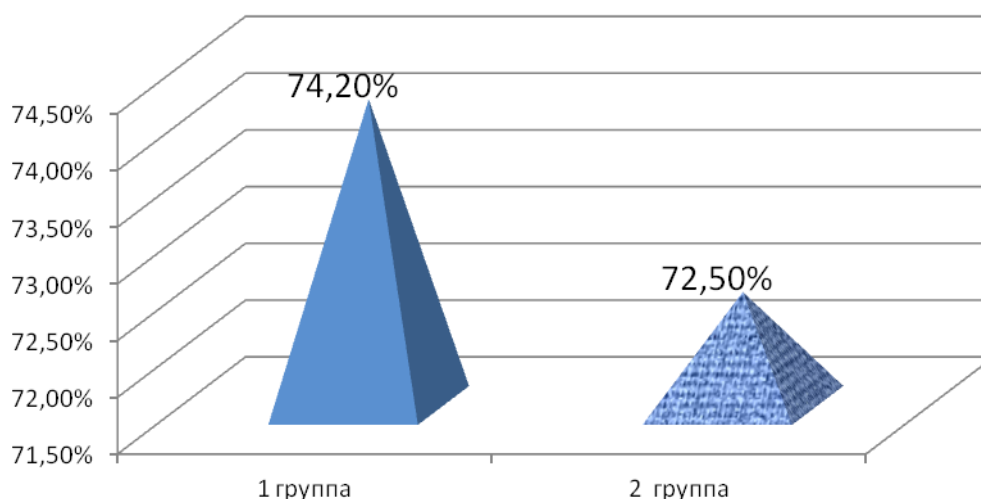


**Рисунок 3.1.2. Соотношение количества девочек и мальчиков в группах пациентов с диабетической нефропатией и без диабетического поражения почек**

Был оценен средний возраст пациентов в обеих группах, в котором произошла манифестация сахарного диабета. В 1-ой группе наблюдения этот показатель составил  $8,3 \pm 1,12$  лет, во 2-ой группе -  $8,7 \pm 0,56$  лет. (рисунок 3.1.3.). Таким образом, у большей части пациентов групп наблюдения» заболевание было выявлено до наступления периода полового созревания.

Изучение анамнеза заболевания обследованных больных показало, что начало диабета у всех пациентов носило острый характер с развитием классических симптомов манифестации СД 1 типа.

Оценка полового развития у подростков по классификации J.Tanner(1969г.) показала, что большинство обследованных больных мальчиков и девочек в обеих группах имели IV и V стадию полового



**Рисунок 3.1.3. Частота возникновения сахарного диабета 1 типа у больных сравниваемых групп до периода полового созревания**

развития. У меньшего числа больных в обеих группах были выявлены II и III стадии полового развития. Соотношение частоты подростков с II, III, VI, V стадиями полового развития в первой и во второй группах было примерно равным. Пациентов с I стадией полового развития в группах наблюдения почти не выявлено (таблица 3.1.2).

**Таблица 3.1.2**

**Характеристика полового развития обследованных больных (по классификации Tanner)**

Степень полового развития по Tanner	Группы наблюдения			
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=35)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
I	0	0	1	2,8

II	2	8	3	8,5
III	3	12	5	14,2
IV	7	28	12	34,2
V	13	52	14	40,0

Результаты показанные на таблице говорят о более лучшем половом развитии у подростков с СД 1 типа и ДН

Выше перечисленные данные подтверждают то, что наиболее часто раннее развитие диабетического поражения почек характерно для пациентов с началом пубертатного периода. Физиологические особенности периода полового созревания, сопровождающиеся психосоциальным становлением личности, определяют пациентов с СД 1 типа в этом возрасте как группу повышенного риска развития специфических осложнений заболевания вследствие ухудшения метаболического контроля, способствующих достаточно быстрому развитию диабетических микроангиопатий у подростков.

Исследование индекса массы тела (ИМТ) показало, что 8 подростков имели показатели ИМТ ниже средних по возрасту. Из них 2 (8%) пациента наблюдались в 1-ой группе, 6 (17,2%) - во 2-ой группе. У 16 больных с СД 1 типа отмечался умеренный избыток массы тела (ИМТ выше 97 перцентили для соответствующего возраста): 8 пациентов (32%) 1-ой группы и 8 (22,8%) подростков, обследовавшихся во 2-ой группе. У 36 пациентов (57,3%) ИМТ соответствовал параметрам 50-ой перцентиле, среди них 15 подростка (60%) обследовались в 1-ой группе, другие 21 (60%) - во 2-ой группе наблюдения. Распределение больных в зависимости от ИМТ представлено в таблице 3.1.3.

**Таблица 3.1.3.**

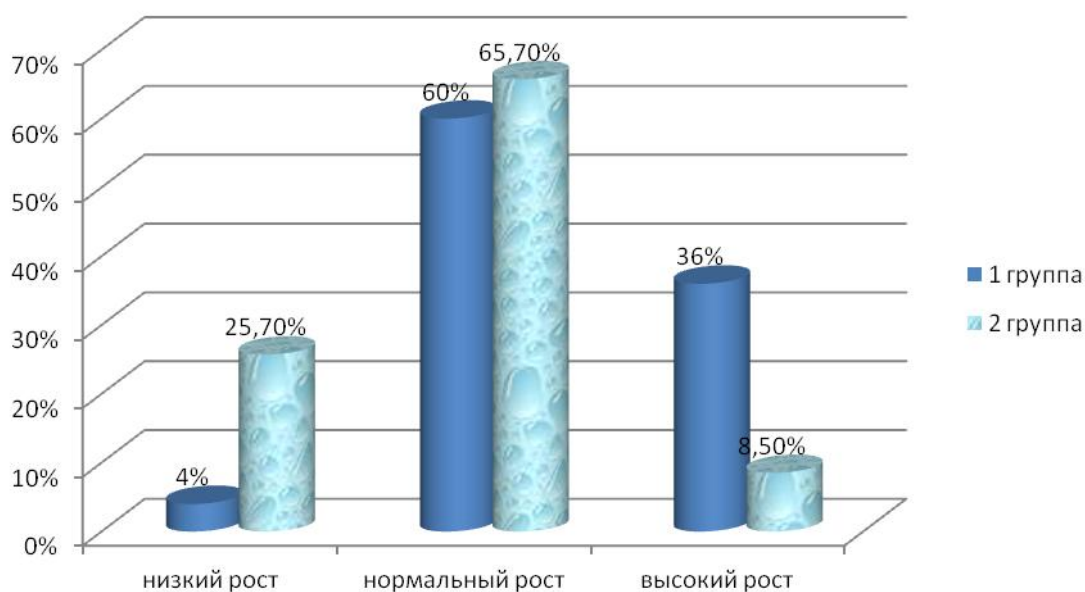
**Распределение больных в группах наблюдения в зависимости от ИМТ**

Группы наблюдения	Характеристика массы тела в зависимости от ИМТ		
	Дефицит массы тела	Норма	Избыток массы тела



	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я группа П= 25	2	8	15	60	8	32
2-я группа П=35	6	17,2	21	60	8	22,8

Задержка роста выявлена у 9 подростков из 60 обследованных пациентов, что составило 15% от общего числа больных. Из них, 1 подросток (4%) наблюдался в первой группе, а остальные 8 (22,8%) пациентов во второй группе наблюдения. В 1 группе наблюдалось наибольшее количество подростков с высоким ростом (рисунок 3.1.4).



**Рисунок 3.1.4. Распределение больных в группах наблюдения в зависимости от роста**

Нами вычислена суточная потребность в инсулине (в единицах на килограмм массы тела) у подростков, составивших группы наблюдения. Среднесуточная доза инсулина у пациентов 1-ой группы (п=25) составила  $1,02 \pm 0,07$  ед/кг, у подростков 2-ой группы (п=35) этот показатель составил

1,05±0,11 ед/кг . Таким образом, следует подчеркнуть, что исходные показатели в потребности в инсулине в сравниваемых группах был практически одинаковыми ( $p>0,05$ ). Также в начале исследования была определена потребность в инсулине у подростков в зависимости от возраста и длительности СД (таблица 3.1.4).

При сравнении потребности в инсулине у подростков различных возрастных категорий показано, что дозы препарата для компенсации углеводного обмена были меньшими в группе подростков в возрасте 15-17 лет в обеих группах наблюдения. Между собой эти показатели в данной

**Таблица 3.1.4**

**Потребность в инсулине у подростков с СД 1 типа в зависимости от  
возраста**

Группы	Возраст		
	15-16 лет (ед/кг)	16-17 лет (ед/кг)	17-18 лет (ед/кг)
1-я группа (n=25)	0,88±0,09	1,09±0,05	1,08±0,02
2-я группа (n=35)	0,91±0,07	1,14±0,07	1,07±0,05

возрастной группе достоверно не различались ( $p>0,05$ ): 0,88±0,09 в 1-ой группе против 0,91±0,07 ед/кг во 2-ой группе. Данные, полученные у пациентов в возрасте 16-17 и 17-18 лет, достоверно не отличались в обеих группах. Между тем, отмечена незначительно более высокая потребность в инсулине у подростков в возрасте 16-17 лет. Сравнение потребности в инсулине у подростков с СД 1 типа не показало статистически значимых различий в дозах препарата в зависимости от длительности заболевания у данного контингента больных ( $p>0,1$ ) - 6-7 лет или 8-9 лет.

**Таблица 3.1.5.**

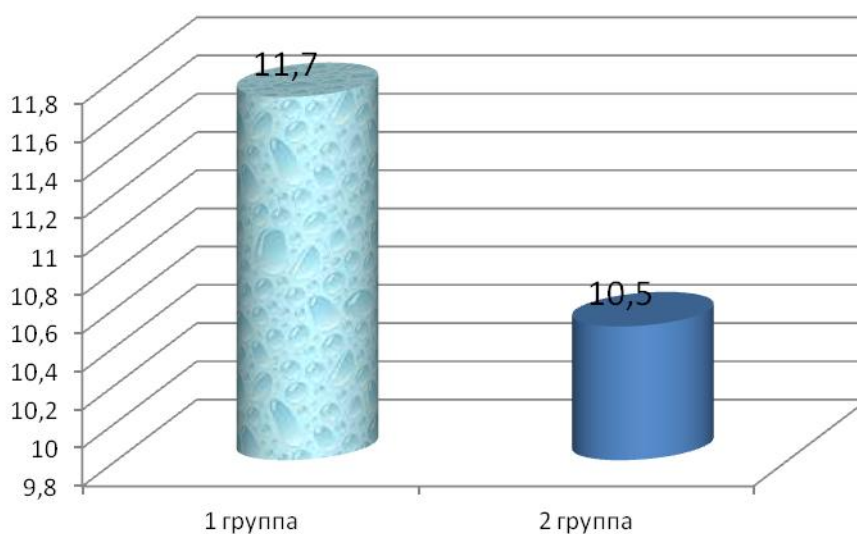
**Потребность в инсулине у подростков с СД 1 типа в зависимости от  
длительности заболевания**

Длительность СД
-----------------

Группы	6-7 лет (ед/кг)	8-9 лет (ед/кг)	P
1-я группа (n=25)	0,95±0,07	1,03±0,05	p>0,05
2-я группа (n=35)	1,01±0,12	1,07±0,05	p>0,05

Нами было определено, что исходно, лишь у 5,7% пациентов 1 группы наблюдения и 7,5% подростков 2-ой группы наблюдались нормальные значения метаболических показателей сахарного диабета по уровню HbA1c (<7,6%, ISPAD, 2000).

Средний уровень HbA1c у пациентов с СД 1 типа и ДН составил в среднем 11,7±1,3, что было выше по сравнению с детьми с СД но без ДН (10,5±0,9%; p<0,05). Такое повышение уровня HbA1c по сравнению с значениями детьми 2 группы, безусловно, свидетельствует о менее компенсированном течении сахарного диабета у лиц молодого возраста (рисунок 3.1.5.).



**Рисунок 3.1.5. Показатели HbA1c у больных сравниваемых групп (%)**

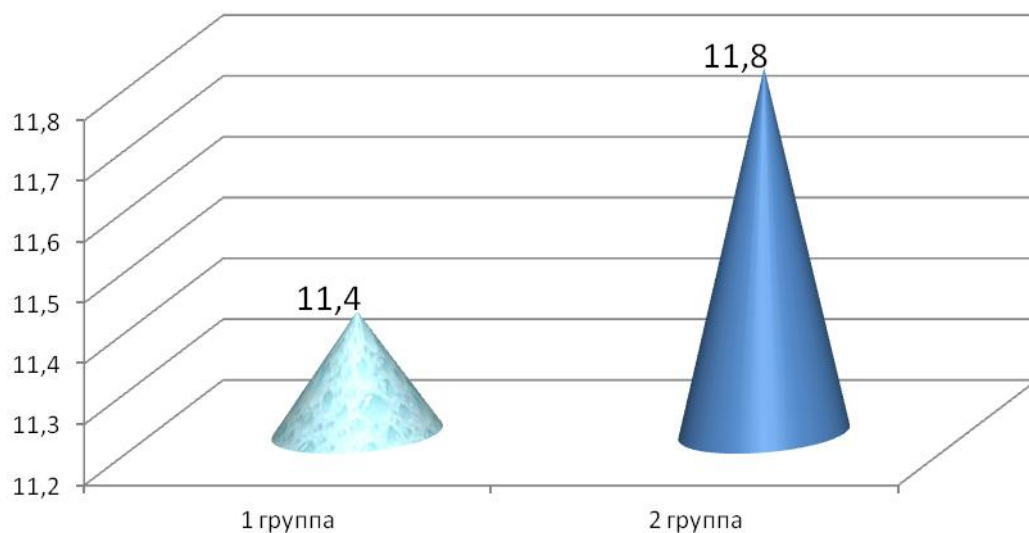
Результаты, полученные у подростков, подтверждают мнение многих исследователей в том, что достижение метаболической компенсации сахарного диабета у подростков в период полового созревания представляется сложной задачей. В период пубертата проблемы достижения и поддержания метаболической компенсации усугубляются активацией системы контринсулярных гормонов и развитием инсулинорезистентности [87, 163, 165, 166].

По мнению многих авторов, трудно подобрать режим управления СД, который бы решал индивидуальные проблемы пациента психосоматического характера в период полового созревания, обеспечивал компенсацию СД и уменьшал риск развития тяжелых гипогликемий [4, 5, 7, 28, 40, 41, 85, 103, 123]. Так, уровень HbA<sub>1c</sub> у подростков в исследовании ОССТ был значительно выше, чем у взрослых пациентов, несмотря на одинаково интенсивные способы управления СД [60].

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между показателями уровня компенсации СД (HbA<sub>1c</sub>) и длительностью заболевания (6,7,8 или 9 лет) у обследованных больных ( $r = +0,348$ ;  $p > 0,05$ ).

Наряду с исследованием интегрального показателя уровня компенсации углеводного обмена - гликозилированного гемоглобина, проведен анализ динамики уровня базальной гликемии в группах сравнения в начале обследования (рисунок 3.1.6). С этой целью определяли сахар крови натощак.

Исходные показатели базальной гликемии в обеих группах наблюдения достоверно не отличались:  $11,4 \pm 1,1$  ммоль/л в первой группе и  $11,8 \pm 1,2$  ммоль/л во второй ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 3.1.6. Показатели уровня базальной гликемии в группах наблюдения (ммоль/л )**

Проведенные исследования показывают, что наряду с гипергликемией, дислипидемия является самостоятельным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ДН.

Нами были оценены показатели липидного спектра сыворотки крови

Определяли содержание в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА).

По результатам исследования, показатели уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА отличались при сравнении обеих групп.

У пациентов 1-й группы, детей с ДН, уровень общего ХС составил  $5,34 \pm 0,06$  ммоль/л против  $4,33 \pm 0,08$  во 2-й группе. Триглицеридов  $1,16 \pm 0,10$  ммоль/л - против  $0,91 \pm 0,06$ . Данные факты свидетельствовали о влиянии нарушенного липидного обмена на формирование диабетической нефропатии у подростков.

Таблица 3.1.6.

**Показатели липидного спектра крови у обследованных пациентов с СД 1  
типа**

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=35)
ОХС (ммоль/л)	5,34±0,06	4,33±0,08
ТГ (ммоль/л)	1,16±0,10	0,91±0,06
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,55±0,04	1,84±0,03
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,32±0,15	2,36±0,08
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,56±0,06	0,36±0,04
КА	2,82±0,16	1,74±0,07

Уровни липопротеидов атерогенного класса были достоверно более высокими в 1-ой группе: ХС ЛПНП 3,32±0,15 против 2,36±0,08 ммоль/л во 2 группе; ХС ЛПОНП 0,56±0,06 против 0,36±0,04 ммоль/л.

Коэффициент атерогенности также был о более высоким в 1-ой группе и составил 2,82±0,16 против 1,74±0,07 в 1-й группе.

Достоверных различий в уровне ХС ЛПВП не выявлено — 1,84±0,03 (во 1-ой группе) и 1,55±0,04 ммоль/л (во 2-ой группе). Между тем, нельзя не отметить тот факт, что у пациентов второй группы без ДН, отмечен более высокий уровень, так называемой, антиатерогенной фракции липопротеидов.

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о роли холестерина ЛПВП при СД 1 типа. По мнению некоторых исследователей, повышение уровня холестерина ЛПВП при сахарном диабете не соответствует традиционным представлениям об этом классе липопротеидов, обладающих антиатерогенным свойством [47, 157].

Ряд других авторов сходятся во мнении, что компенсация сахарного диабета ведет к повышению ХС ЛПВП, а декомпенсация заболевания способствует снижению уровня данного класса липопротеидов [15].

Данные факты говорят о том, что в формировании ДН особую роль играют ХС ЛПВП, уровень которых был повышен у больных подростками с СД 1 тип и ДН.

Проведен сравнительный анализ данных спектра липидов сыворотки крови у пациентов с учетом длительности заболевания (таблица 3.2.3). Для решения этой задачи были сформированы 2 подгруппы в каждой из групп наблюдения, в зависимости от стажа диабета обследованных подростков (6-7 лет и 8-9 лет).

В ходе исследования установлено, что на показатели липидного спектра сыворотки крови существенное влияние оказывал уровень компенсации сахарного диабета (таблица 3.1.7). У подростков с плохим гликемическим контролем отмечались более высокие показатели общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности и снижение уровня ХС ЛПВП по сравнению с пациентами, имеющими удовлетворительные показатели уровня гликированного гемоглобина.

**Таблица 3.1.7.**

**Показатели липидного спектра сыворотки крови у подростков с СД 1 типа в зависимости от гликемического контроля.**

Показатели	НЬА1с<7,6%)	НЬА1с>7,6%)	P
ОХС (ммоль/л)	4,33±0,03	5,46±0,24	p<0,05
ТГ (ммоль/л)	0,73±0,05	1,59±0,31	p<0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6±0,07	1,58±0,04	p>0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,38±0,07	3,01±0,17	p<0,05

ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,34±0,025	0,48±0,05	p<0,05
КА	1,8±0,08	2,4±0,075	p<0,05

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между уровнем триглицеридов и НbA1c ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) и отрицательную связь между уровнем ХС ЛПВП и НbA1c ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ).

К началу исследования у части больных были диагностированы поздние осложнения сахарного диабета при стаже заболевания в среднем по группам  $7,68\pm 1,1$  лет.

Распределение поздних осложнений СД в группах наблюдения представлено в таблице 3.1.8.

В 1-ой группе диабетическая нейропатия имела место у 20% пациентов (5 пациентов.). Во 2-ой группе наблюдения диабетическая периферическая мотосенсорная полинейропатия диагностирована у 17,1% подростка (6 пациентов). Таким образом, практически 1/5 часть больных, составившая каждую из групп наблюдения, на момент начала исследования имела ДПН.

**Таблица 3.1.8**

**Распределение частоты поздних осложнений СД в группах наблюдения**

Группы	Диабетическая нефропатия		ДПН		Диабетическая ретинопатия	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-я группа (n=25)	25	100	5	20	6	24
2-я группа (n=35)	0	0	6	17,1	10	28,5



Диагноз ДПН основывался на клинических проявлениях при неврологическом обследовании у врача-невропатолога в условиях вышеуказанного специализированного центра. Обследование включало в себя оценку статической мышечной силы, тактильной, болевой, вибрационной и температурной видов чувствительности, сухожильных рефлексов, мышечно-суставного чувства. Снижение болевой и температурной чувствительности выявлено у 83,3% этой категории больных. Вибрационная чувствительность была снижена у 88,8% пациентов. Признаки снижения сухожильных рефлексов обнаружены у 61,1% подростков; статической мышечной силы у 27,7% подростков.

Среди 11 пациентов, имевших клинические проявления ДПН, 10 человек предъявляли жалобы на парестезии, покалывания, онемение пальцев ног, зябкость. 2 пациентов отмечали болевые ощущения в стопах, усиливавшиеся в вечерние и ночные часы. Судороги в нижних конечностях были у 3 подростков. Жалобы на общую слабость, утомляемость и головные боли предъявляли 8 человек.

До настоящего времени спорным вопросом для исследователей остается независимое, необъяснимое отсутствие клинико-временного параллелизма развития ДР и специфического поражения почек в некоторых клинических ситуациях у пациентов с СД 1 типа. Достаточно часто в одинаковых условиях продолжительной хронической гипергликемии отмечается отсутствие синхронности развития ДН и ДР. Так, у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания свыше 15—20 лет в большинстве случаев регистрируются изменения сосудов глазного дна, в то время как ДН диагностируют не более чем у 40% пациентов, страдающих диабетом. Возможно учитывается то обстоятельство, что специфическое поражение глаз при диабете, особенно его начальные проявления, устанавливается несколько более наглядно — на основании фотографирования сосудов сетчатки глаза, и по сути является морфологическим. Напротив, раннее

поражение почек диагностируется на основании наличия МА или протеинурии и крайне редко — биопсии почек [120].

В ходе настоящего исследования установлено, что у подростков с диабетическим поражением почек ДР встречалась лишь в 24% случаев. При этом в большинстве исследований, проведенных в популяциях взрослых пациентов (в возрасте старше 18 лет), ретинопатия рассматривается как один из факторов риска ДН. Это было подтверждено исследованиями в группе детей без развития ДН, где ДР составила больший процент случаев - 28,5%

Так, изменения на глазном дне характеризовались наличием геморрагий в виде точек в средних и поверхностных слоях сетчатки, микроаневризм, неравномерным расширением капилляров в парамакулярной зоне. У части больных отмечались экссудативные очажки, друзы сетчатки.

У 2,6% обследованных диагностирована ангиопатия сетчатки (расширение венозных капилляров, неровность калибра венозных сосудов). Ввиду того, что эти изменения нередко могут первыми офтальмологическими проявлениями ретинопатии, подросткам был рекомендован тщательный офтальмологический контроль. Необходимо подчеркнуть, что при обследовании органа зрения проводилось фотографирование глазного дна на лазерной сканирующей камере, которая позволяла выявлять изменения, не регистрируемые при прямой офтальмоскопии [94].

У многих подростков с СД 1 типа наблюдалось сочетание поздних осложнений между собой. Так, у 25,3% пациентов выявлено сочетание нейропатии с ограничением подвижности суставов. У 22,6% больных снижению вибрационной чувствительности сопутствовало развитию микрососудистых изменений на глазном дне. У 10,6% подростков нейропатия сочеталась с катарактой. У 21,3% больных нефропатия сочеталась с катарактой. Частота, так называемой, диабетической триопатии (ретинопатия + нефропатия + полинейропатия) согласно нашим результатам составила 13,3%.

Высокий уровень сахара крови, который существует длительное время, вызывает специфические для диабета осложнения, в основе которых лежит поражение сосудов. «Коварство» диабета заключается в том, что эти осложнения, нередко появляются только через 10-15 лет от начала заболевания, развиваются незаметно и поначалу никак не отражаются на самочувствии. К сожалению, справиться с осложнениями, уже проявившими себя, бывает очень трудно.

**Таблица 3.1.9**

**Динамическое исследование АД у мальчиков в сравниваемых группах  
(мм.рт.ст)**

		<b>Первичное исследование</b>
<b>I-Группа;</b>	<b>Систолическое АД</b>	128,7±7,2
	<b>Диастолическое АД</b>	84,8 ±5,4
<b>II –группа;</b>	<b>Систолическое АД</b>	115,7±6,8
	<b>Диастолическое АД</b>	72,9 ±6,5

**Таблица 3.1.10**

**Динамическое исследование АД у девочек в сравниваемых группах  
(мм.рт.ст)**

		<b>Первичное исследование</b>
<b>I-Группа;</b>	<b>Систолическое АД</b>	123,9±9,3
	<b>Диастолическое АД</b>	81,8 ±7,4
<b>II –группа;</b>	<b>Систолическое АД</b>	114,7±8,5
	<b>Диастолическое АД</b>	80,2 ±7,5

**Примечание: \* -P<0,05 по сравнению с первичным исследованием**

На момент исследования у почти у всех больных в исследуемой выборке подростков с СД1 типа сопровождаемой ДН, АД находилась на пограничных единицах, была выявлен большая частота АГ «белого халата».

Сочетание сахарного диабета и артериальной гипертензии заслуживает особого внимания, поскольку оба этих заболевания существенно увеличивают риск развития микрососудистых поражений, включая и диабетическую нефропатию, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, периферических сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сосудистой смертности.

Подчеркнем, что исследованные показатели общего холестерина и фракций липопротеидов у подростков не выходят за пределы известных значений нормы в группе больных с ДН. Однако обращает на себя внимание факт: среди показателей липидного профиля у подростков с ДН потенциально атерогенные фракции выше, чем у больных без ДН, что может являться основой для формирования сердечно-сосудистой патологии при дальнейшем течении диабета.

В результате исследования установлено, что к неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии на ранних сроках основного заболевания.

### **3.2. Исследование роли транзиторной микроальбуминурии в развитии диабетической нефропатии**

Исследования показывают, что у подростков преимущественно встречаются доклинические стадии ДН и основными критериями верификации данного осложнения являются лабораторные показатели. Диагностическое значение МА определено тем, что у больных СД данный показатель является наиболее ранним и достоверным признаком развития ДН. Для верификации ранней стадии ДН необходимым условием является трехкратный положительный тест МА (альбуминурия 30-300 мг/сут), проведение дифференциальной альбуминурии. Однако в условиях реального

течения- СД провокационные «тесты» происходят самопроизвольно (декомпенсация диабета, избыточное употребление белка; с пищей, интенсивные физические нагрузки, интеркуррентные заболевания и др.). Возможно, в подобных случаях у пациента может быть, выявлена транзиторная альбуминурия в однократных суточных, пробах мочи, но полученный результат не является достаточным для; верификации ДН.

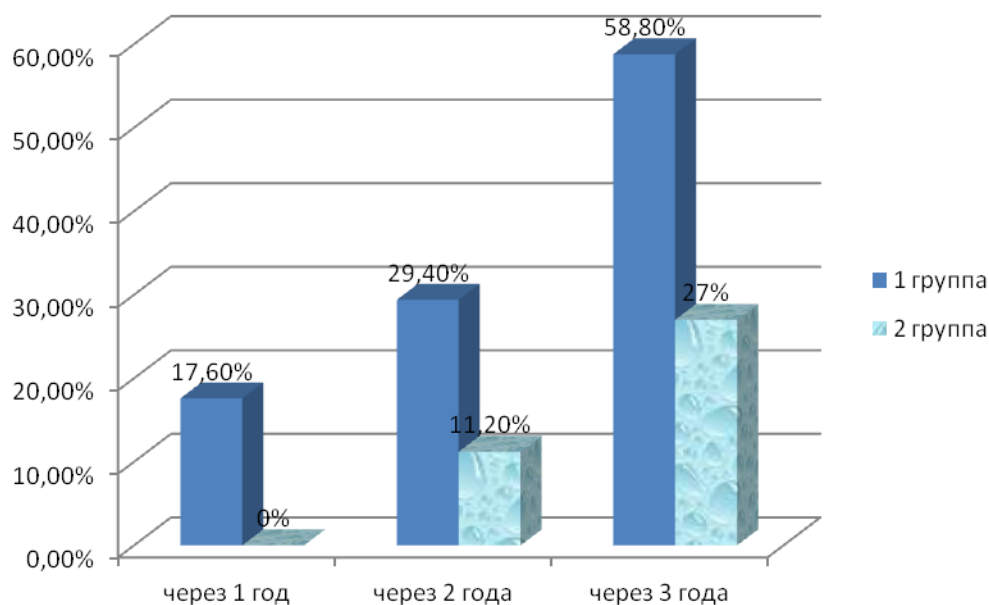
Одной из задач настоящего исследования являлось изучение роли транзиторной МА как фактора риска развития ДН. Для реализации этой задачи выполнен ретроспективный 3х-летний анализ частоты развития ДН у пациентов с дебютом СД 1 типа в подростковом возрасте. В ходе исследования было проведено сопоставление пациентов:

- пациенты с транзиторной МА в анамнезе (30-80 мг/сут в единичных анализах мочи, собранной в течение суток) — 17 пациентов.
- больные без альбуминурии (постоянно отрицательные тесты на альбумин в суточной моче) — 18 больных.

Исследуемые: пациенты по данным историй болезней проходили регулярный плановый скрининг МА один раз в 6 месяцев. К моменту начала проведения скрининга пациенты статистически не различались по возрасту ( $12,2 \pm 0,8$ ,  $13,4 \pm 0,9$  лет соответственно;  $p > 0,05$ ).

После первого факта транзиторной МА ( $>30$  мг/сут) через 1 год наблюдения ДН была верифицирована у 3 подростков (17,6% из числа пациентов 1 группы). В дальнейшем частота встречаемости в данной; исследуемой группе увеличивалась с каждым годом наблюдения, составляя через 1 год 17,6% ( $n = 3$ ), через 2 года – 29,4% ( $n = 5$ ), через 3 года - в 58,8% ( $n = 10$ ).

Во 2-й группе за период исследования ДН была диагностирована всего в 27% случаев.



**Рисунок 3.2.1. Частота развития диабетической нефропатии у пациентов с транзиторной микроальбуминурией и без альбуминурии по результатам наблюдения в динамике**

Таким образом, в результате 3х-летнего исследования при сравнении групп пациентов с транзиторной МА и без альбуминурии выявлена достоверно более высокая частота развития ДН у пациентов 1-й группы. В группе больных с транзиторной МА нефропатия была диагностирована в 58,8% больных и у 27% пациентов с постоянно отрицательными показателями теста на альбумин в суточной моче, различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ )(рисунок 3.2.1).

Предложенный в настоящем исследовании подход позволил установить, что наряду с основными прогностически неблагоприятными факторами, транзиторная МА является фактором риска развития ДН у пациентов с СД 1 типа с дебютом заболевания в подростковом возрасте.

### **3.2. Разработка диагностического подхода к количественной оценки концентрационной функции почки при сахарном диабете 1 типа у подростков**

Основное внимание при изучении ранних проявлений ДН исследователи уделяют работе гломерулярного аппарата. Проблема диагностического значения функциональных нарушений мозгового вещества почки при ранней стадии ДН является малоизученной. При этом существует гипотеза согласно которой фиброз интерстиция служит основной причиной развития почечной недостаточности при различных заболеваниях почек, в т. ч. при СД. Это предположение основано на обнаружении отчетливой корреляционной связи между степенью выраженности фиброза интерстиция и снижением скорости клубочковой фильтрации. Более того, установлено, что» поражение интерстиция является первичным процессом, а гломерулосклероз — вторичным по отношению к фиброзу интерстиция. Однако на самых ранних этапах вовлечения почек в системный диабетический процесс изменения носят компенсаторный характер в рамках физиологической регуляции.

Детального изучения заслуживает вопрос о значении нарушений концентрационного механизма в генезе ДН. Исследование данного аспекта имеет физиологический и клинический аспекты. В первом случае открываются новые возможности проникновения в механизм деятельности почек, во втором — появляются новые способы диагностики функционального состояния почек. В физиологических экспериментах при изучении функционального состояния почек используют измерение осмолярности мочи, в клинической практике распространено определение удельного веса мочи; но этот метод исследования правомерен только в тех случаях, когда нет протеинурии, глюкозурии, гематурии. Оценка концентрационной функции почки с использованием стандартной пробы Зимницкого при СД по очевидным- причинам практически неосуществима.



Увеличение диуреза при СД может быть связано с рядом причин — с усилением экскреции осмотически активных веществ, повышением выделения глюкозы из-за превышения максимального канальцевого транспорта глюкозы, возрастанием экскреции ионов вследствие развивающегося осмотического диуреза.

Исследование биохимических параметров сыворотки крови у пациентов с СД выявило несколько более высокие значения осмоляльности ( $289 \pm 9$  мосмоль/кг  $H_2O$ ) по сравнению со 2 группой ( $282 \pm 4$  мосмоль/кг  $H_2O$ ,  $p < 0,05$ ), что можно объяснить увеличением концентрации глюкозы у некоторых подростков (таблица 3.1.3).

Во группе ночной диурез составил  $0,46 \pm 0,25$  мл/мин, при диабетической нефропатии —  $1,01 \pm 0,48$ . Поскольку задачей нашей работы была оценка способности почек к осмотическому концентрированию мочи, то последующий анализ был направлен на выяснение этой стороны деятельности почки. По очевидным причинам у подростков для оценки осмотического концентрирования мочи нельзя было использовать достаточно жестких функциональных проб — пробы с водной депривацией (метод Фольгарда с длительным лишением воды) и оценки осмотического разведения (проба с водной нагрузкой в объеме 2% к массе тела). Поэтому было изучено выделение мочи ночью, когда ребенок находится в стандартном горизонтальном положении, в условиях относительного покоя и обычно не пьет жидкости. В клинике принято измерение относительной плотности мочи с применением урометра. По приведенным выше соображениям этот метод нельзя использовать из-за выделения глюкозы и белка с мочой, поэтому была измерена осмоляльность мочи как принятый и адекватный метод оценки этой стороны работы почки. В этом случае определяется количество растворенных молекул всех веществ в единице объема. Измерение осмоляльности ночных проб мочи не выявило существенных отличий у пациентов с СД от контрольной группы (таблица 3.3.1.)



Так, при диабетической нефропатии осмоляльность мочи составила  $777 \pm 213$  мосмоль/кг H<sub>2</sub>O, у подростков 2 группы –  $766 \pm 266$  мосмоль/кг H<sub>2</sub>O. На основании этих данных можно было бы заключить, что у пациентов изменена экскреция белка (имеется микроальбуминурия), но не затронуто мозговое вещество почк. Для оценки его функции нами была рассчитана реабсорбция осмотически свободной воды.

**Таблица 3.3.1.**

**Показатели функции почки у больных сравниваемых групп**

	<b>Показатели</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>
1	Осмоляльность плазмы крови;мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	$289 \pm 9$	$282 \pm 4$
2	Осмоляльность мочи;мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	$777 \pm 213$	$766 \pm 266$
3	Диурез, мл/мин	$1,24 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,04$
4	Ночной диурез, мл/мин	$1,01 \pm 0,48$	$0,46 \pm 0,25$
5	Клубочковая фильтрация, мл/мин	$122,0 \pm 7,2$	$120,0 \pm 6$
6	Реабсорбцияосмотически свободной воды, мл/мин	$1,30 \pm 0,036$	$1,19 \pm 0,017$

Проведенный анализ показал, что по сравнению с группой контроля при СД повышение диуреза сопровождается возрастанием реабсорбцииосмотически свободной воды  $1,30 \pm 0,036$  мл/мин

Сопоставление этих параметров выявило, казалось бы, парадоксальную ситуацию – диурез при СД в отдельных пробах почти в 10 раз превышал значения у здоровых подростков, но при СД была не снижена, а повышена реабсорбция осмотически свободной воды. Физиологически для усиления реабсорбции воды в конечных отделах канальцевой системы проницаемость для воды должна быть увеличена вазопрессином, а клетки эпителия

канальцев должны обладать способностью реагировать на этот гормон. Помимо этого в мозговом веществе почки необходимо накопление осмотически активных веществ, чтобы создать условия для увеличения реабсорбции осмотически свободной воды. Именно такая картина наблюдается при СД 1 типа не осложнённого ДН, что подтверждается выявленной пропорциональностью между увеличением диуреза и реабсорбцией осмотически свободной воды ( $r = +0,578$ ).

Наши исследования показали, что у обследованных подростков с СД 1 типа у подростков 2 группы реабсорбция осмотически свободной воды была выше, а не ниже чем в контроле.

Наши данные позволяют дать ответ на вопрос о состоянии осморегулирующей функции почки не только при СД у подростков, но и при его осложнении – развивающейся диабетической нефропатии. В таблице 3.1.3 видно, что у пациентов с начинающейся нефропатией реабсорбция осмотически свободной воды ниже, чем в группе подростков с СД без ДН ( $1,19 \pm 0,017$  у больных 2 группы)

Этот факт указывает на постепенное вовлечение мозгового вещества почки (или сосудов этой зоны) в патологический процесс, но одновременно свидетельствует о сохраняющейся эффективности работы системы осмотического концентрирования мочи.

#### **3.4. Определение рациональных методов профилактики и лечения диабетической нефропатии у подростков**

Одной из основных задач современной диабетологии является оптимизация терапевтических подходов, которые позволили бы повысить как медицинскую, так и экономическую эффективность лечения СД 1 типа и специфических осложнений заболевания.

Отсутствие этиопатогенетических методов лечения СД 1 типа до настоящего времени позволяет говорить лишь об эффективности заместительной терапии на протяжении всей жизни пациента. Основной целью данной терапии является предотвращение осложнений и неотложных

состояний. При этом сегодня уделяется большое внимание формированию качества жизни, удовлетворяющего как самого пациента, так и его окружение. Наряду с ранней диагностикой, выбор оптимальных методов лечения значительно уменьшает риск развития, специфических осложнений диабета, в том числе ДН.

Высокое качество применяемых препаратов инсулинов является одним из наиболее важных условий лечения СД. Помимо-инсулинотерапии, лечение СД 1 типа у детей складывается из следующих основных факторов: диета, физические нагрузки, обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях, психологическая помощь. Каждый из этих факторов является необходимым звеном в цепи терапевтических мероприятий. Все это требует наиболее пристального внимания специалистов-диабетологической службы к проблемам лечения СД у подростков. От успешного их решения зависит состояние здоровья больных СД в популяции в целом.

Непосредственной целью инсулинотерапии является максимально возможная имитация физиологического профиля инсулиновой секреции и достижение, таким образом, близких к норме показателей углеводного обмена. Конечная цель инсулинотерапии — предотвращение поздних осложнений СД или по крайней мере снижение риска и сроков их развития наряду с улучшением качества жизни пациентов.

Исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) показали, что у большинства пациентов с СД 1 типа в возрасте 15—17 лет достижение метаболической компенсации путем интенсивного управления заболеванием уменьшает риск и прогрессирование сосудистых осложнений СД.

В ходе настоящего исследования мы изучали эффективность в инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина (лантус, новорапид) в профилактике ДН у подростков.

Согласно, последним рекомендациям Международного общества по диабету у детей и подростков (КРАГ)), в качестве целевого уровня у пациентов с СД рекомендуется НЬАГс < 7,5%. Однако на практике достичь»

таких показателей чрезвычайно трудно, особенно у подростков с лабильным течением заболевания, в связи с чем возникает необходимость патогенетической нефропротективной терапии.

В настоящее время в большинстве научных исследований установлено, что терапия ДН ингибиторами АПФ представляет собой приоритетный метод лечения ДН, начиная со стадии МА. Предпочтение данной группы препаратов влечению уже ранних, доклинических стадий ДН обусловлено, главным образом, его нефропротективным эффектом. Известно, что ингибиторы АПФ способны нормализовать не только системную, но и внутриклубочковую гипертензию.

Проведены десятки многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, доказывающих эффективность различных препаратов группы ингибиторов АПФ в терапии ДН. Однако в цитируемых источниках недостаточно данных, касающихся научно обоснованного подхода к индивидуальному подбору патогенетической терапии ДН в стадии МА у подростков. Больные получали ингибиторы АПФ в рекомендуемых субпрессорных дозах в течение 3-6 месяцев. Использованы препараты каптоприл или эналаприл.

Также в комплексную терапию подростков был включен препарат проренал. Препарат способствует утилизации азотосодержащих продуктов обмена, анаболизму белков при одновременном снижении концентрации мочевины в сыворотке. Улучшает азотистый обмен. Снижает концентрацию в крови ионов калия, магния и фосфата. обеспечивает растущий организм веществами, необходимыми для полноценного развития. Препарат принимался по 4 таблеток 3 раза в день во время еды в течение 6 месяцев.

В условиях областного эндокринологического центра под наблюдением в течение 2-х лет находились 25 пациентов в возрасте от 15 до 18 лет с СД 1 типа и ДН. Больные были разделены на 2 группы:

1 группа - 12 пациента, которым заместительную терапию проводили с помощью интенсифицированной схемы аналогами инсулина продленного и короткого действия (лантус, новорапид), ингибиторы АПФ

2 группа - 13 пациента, которым на фоне такой же схемы лечения были введены проренал

Все пациенты прошли обучение в школе диабета, были мотивированы на компенсацию СД. На момент начала наблюдения в исследуемых группах у всех пациентов наблюдалась ДН.

Согласно полученным данным, при лечении подростков с СД 1 типа, в обеих группах, удалось добиться увеличения частоты достижения целевых значений HbA1c.

Результаты динамического наблюдения показали, что применение аналогов инсулина при лечении пациентов как 1 так и 2-й группы позволило достичь удовлетворительной компенсации гликемии. Так, у подростков 2 группы исходное количество пациентов с целевыми значениями метаболических показателей СД по уровню HbA1c увеличилась до 46,1%. У пациентов 1-й группы, частота достижения целевых значений уровня HbA1c оказалась ниже и составила 25% (таблица 3.4.1.)

То есть результаты наблюдения свидетельствуют о существенно более низкой эффективности проведенного лечения в данной группе больных по сравнению со 2-й группой. При этом в обеих группах не имелось достоверных отличий в исходных показателях уровня HbA1c ( $P > 0,05$ ).

Динамика изменений уровня HbA1c в 1-й и 2-й группах представлена в таблице 3.4.1.

Как видно из таблицы, у пациентов 2-й группы средний показатель уровня HbA1c после проведенного лечения аналогами инсулинами уменьшился с  $11,8 \pm 1,2$  до  $8,1 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,001$ ). Это позволяет сделать вывод о том, что при «диабете молодых» лечение инсулиновыми аналогами в комплексе с ингибиторами АПФ и прореналом обладает высокой эффективностью.

Таблица 3.4.1.

**Динамика изменения показателей уровня НbA1c в группах  
наблюдения**

Группы наблюдения	Исходно, (%)	В динамике, (%)
1-я группа	11,4± 1,1	9,5 ± 0,7*
2-я группа	11,8 ± 1,2	8,1 ± 0,5**

**Примечание.** Достоверность различий в группах наблюдения: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

В 1-й группе пациентов средний показатель уровня гликированного гемоглобина после лечения препаратами инсулина человека составил  $9,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ) при исходном значении  $11,4 \pm 1,1$ . Хотя в данном случае также отмечается улучшение показателя уровня гликированного гемоглобина, однако достигнутый результат лечения только аналогами инсулина выглядит менее значительным в сравнении с итогами терапии аналогами инсулина у пациентов 2-й группы.

При динамическом наблюдении больных 1-й и 2-й групп были измерены показатели липидного спектра сыворотки крови пациентов с целью получения дополнительных данных для оценки более высокой эффективности терапевтического лечения аналогами инсулина на фоне применения ингибиторов АПФ и прореналом.

Как видно из таблицы, у пациентов 2-й группы практически, все перечисленные выше показатели выглядят более удовлетворительными (таблица 3.4.2.)

Как свидетельствует анализ показателей липидного спектра сыворотки крови, существенное влияние на них оказывал уровень компенсации СД. При неудовлетворительном гликемическом контроле показатели ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и К А у пациентов были более высокими, а уровень ЛПВП более низким в сравнении с пациентами, имеющими удовлетворительные показатели уровня НbA1c ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.4.2.

**Характеристика показателей липидного спектра по результатам динамического наблюдения в группах сравнения**

<b>Показатели</b>	<b>1-я группа (n = 12)</b>	<b>2-я группа (n = 13)</b>
ОХС (ммоль/л)	5,33 ± 0,17	4,35 ± 0,08
ТГ (ммоль/л)	1,15 ± 0,10	0,8 ± 0,06
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,52 ± 0,04	1,6 ± 0,03
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,29 ± 0,14	2,37 ± 0,07
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,53 ± 0,05	0,37 ± 0,03
КА	2,7 ± 0,15	1,78 ± 0,07

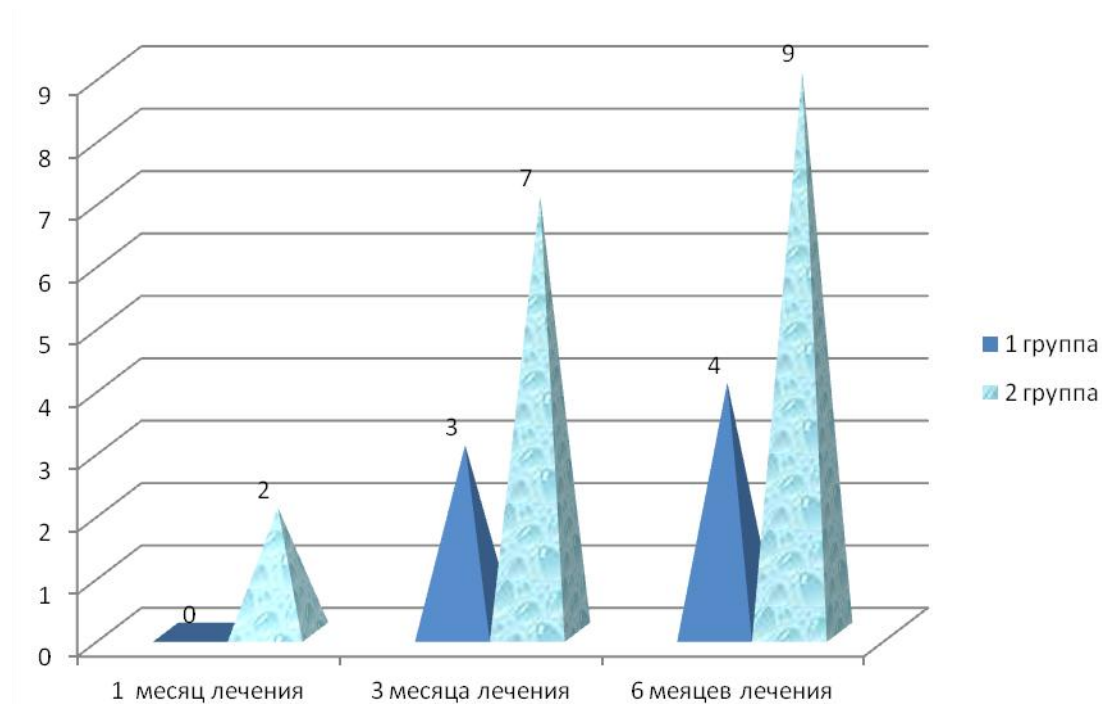
Полученные результаты анализа частоты возникновения новых случаев ДН подтверждают данные исследований, свидетельствующие о высокой эффективности инсулиновых аналогов в достижении близких к целевым значениям показателей углеводного обмена, профилактике ДН при СД 1 типа у подростков.

В ходе нашего исследования была проанализирована эффективность снижения суточной МАУ с ДН.

Через 1 месяц лечения в во 2 группе группе было достигнуто достоверное снижение суточной альбуминурии ( $p < 0,05$ ). Эффективность снижения МАУ была различной у отдельных пациентов. У 7 больных отмечено уменьшение МА, из них у 2 пациентов — полная нормализация показателя МАУ (менее 30 мг/сут). У 3 пациентов суточная потеря белка уменьшилась, оставаясь патологической, и у 2-х человек после 1 месяца лечения ингибиторами АПФ и прореналом суточная альбуминурия осталась



на прежнем уровне. В 1 группе у 8 больных отмечалось уменьшение МАУ, у 4 суточная альбуминурия осталась на прежнем уровне.



**Рисунок 3.4.1.. Динамика положительных результатов по эффективному снижению МАУ после 1, 3 и 6 месяцев у больных сравниваемых групп.**

Анализ результатов у подростков 2 группы показал, что наиболее эффективное снижение МАУ отмечается у лиц с исходно меньшими, показателями суточной альбуминурии. Так, у больных с МАУ до лечения в пределах 100 мг/сут (в среднем 89,0 мг/сут) отмечалось снижение показателя до 23,3 мг/сут уже после одного месяца терапии. В группе пациентов с МАУ более 100 мг/сут (в среднем 123,01 мг/сут) снижение показателей МАУ в течение аналогичного периода лечения также было значительным. При этом показатель МАУ оставался патологическим в данной исследуемой подгруппе (в среднем 56,25 мг/сут). Целевое значение МАУ у подростков 1 группы после 1 месяца лечения находилось в пределах 96,5 мг/сут.

Через 3 месяца терапии, у основного числа пациентов 2 группы были достигнуты значения альбуминурии в пределах референтных значений нормы, в большинстве случаев (7) достигнуто полное отсутствие альбумина в



моче: Всего 5 подросткам с показателями МА>30 мг/сут, лечение было продолжено до 6 месяцев по объективным показаниям (патологическая МА).

Полная нормализация МАУ через 3 месяца терапии у подростков 1 группы наблюдалась всего у 3 подростков. Следует отметить, что различий снижения альбуминурии при использовании курсов ингибиторов АПФ в течение 3 и 6 месяцев выявлено не было. Полученные данные позволяют сделать вывод, что длительность курса лечения (3 или 6 месяцев) препаратами данной группы необходимо решать индивидуально в каждом клиническом случае.

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению, что оптимальными для подростков с ДН в стадии МА являются 3—6-месячные систематические курсы применения ингибиторов АПФ и проренал при регулярном контроле уровня экскреции альбумина с мочой не реже 1 раза в 3 месяца. В случае выявления патологической экскреции альбумина в моче (более-30 мг/сут) больные нуждаются в назначении повторного курса лечения по сроку предыдущему.

Подобная тактика патогенетической терапии ингибиторами АПФ и прореналом способствует профилактике прогрессирования ДН в стадии МА до клинически выраженной стадии данного осложнения в подростковом возрасте.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В течение последних десятилетий в ряде экономически развитых стран диабетическая нефропатия (ДН) вышла на первое место по потребности заместительных видах терапии почечной недостаточности, вытеснив на второе — третье места первично-почечные заболевания любой этиологии [103,124]. Данная тревожная тенденция побуждает исследователей продолжить изучение одного из наиболее неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД) — нефропатии.

Поражение почек является одной из основных причин инвалидизации и смертности пациентов при так называемом «диабете молодых» [165]. В связи с этим одной из важнейших задач диабетологии является диагностика и лечение ДН на ранних стадиях, когда еще возможно эффективное сдерживание развития патологического процесса в почках, при применении адекватных профилактических и лечебных мероприятий [151].

Изложенное выше позволило поставить перед нами **цель исследования**: провести исследования по изучению факторов риска, ранней диагностики, лечения диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у подростков.

#### **Задачами исследования явились**

1. Изучить клинические показатели и факторы риска диабетического поражения почек в подростковом возрасте с исследованием роли метаболических нарушений в патогенезе диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у подростков.
2. Разработать новый подход к оценке состояния концентрационной функции почки при сахарном диабете 1 типа у подростков с определением прогностического значения транзиторной микроальбуминурии для ранней диагностики диабетической нефропатии в подростковом возрасте.
3. Разработать оптимальные схемы профилактики и лечения диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у подростков с сахарным диабетом 1 типа с применением ингибиторов АПФ и проренала.

В период наблюдения пациентов с 2012 по 2015 год в условиях Областного эндокринологического диспансера обследовано и выявлено, 25 подростков с СД 1 типа осложненным ДН (1 группа). Всем обследованным пациентам при верификации данного осложнения была проведена дифференциальная диагностика с первично-почечной патологией, физиологической протеинурией.

Диабетическое поражение почек наблюдалось у подростков в возрасте от 15 до 18 лет. У большинства пациентов, 92,4%, ДН была

диагностирована в стадии МА и у 7,6% больных — в стадии протеинурии с сохранённой азот выделительной функцией почек в качестве группы сравнения было обследовано 35 подростков с СД 1 типа но без ДН (2 группа).

В первую очередь, представило интерес изучение стажа заболевания. Так стаж СД у больных на момент начала обследования составлял от 6 до 9 лет со времени выявления заболевания. В среднем, у пациентов 1-ой группы длительность диабета составила  $7,4 \pm 0,16$  лет, во 2-ой группе -  $7,6 \pm 0,24$  лет. При этом первую группу составили 11 (44%) подростков с длительностью диабета 6-7 лет и 11 (54%) пациентов со стажем заболевания 8-9 лет. Во второй группе число больных с длительностью сахарного диабета 6-7 лет составила 17 подростков (48,5%), а со стажем заболевания 8-9 лет - 18 пациентов (51,4%). Таким образом, к началу исследования большая часть подростков страдала диабетом на протяжении 8-9 лет, при этом у подростков с ДН частота больных с такой длительностью заболевания была больше.

Исследование гендерных различий пациентов подросткового возраста с ДН при сравнении с пациентами без нефропатии позволило выявить следующую закономерность. Среди больных с диабетическим поражением почек преобладали лица женского пола по сравнению с пациентами без ДН. Результаты представлены на рисунке 3.1.2.

Был оценен средний возраст пациентов в обеих группах, в котором произошла манифестация сахарного диабета. В 1-ой группе наблюдения этот показатель составил  $8,3 \pm 1,12$  лет, во 2-ой группе -  $8,7 \pm 0,56$  лет. Таким образом, у большей части пациентов групп наблюдения заболевание было выявлено до наступления периода полового созревания.

Изучение анамнеза заболевания обследованных больных показало, что начало диабета у всех пациентов носило острый характер с развитием классических симптомов манифестации СД 1 типа.

Оценка полового развития у подростков по классификации J.Tanner(1969г.) показала, что большинство обследованных больных мальчиков и девочек в обеих группах имели IV и V стадию полового развития. У меньшего числа

больных в обеих группах были выявлены II и III стадии полового развития. Соотношение частоты подростков с II, III, VI, V стадиями полового развития в первой и во второй группах было примерно равным. Пациентов с I стадией полового развития в группах наблюдения почти не выявлено

Результаты показанные на таблице говорят о более лучшем половом развитии у подростков с СД 1 типа и ДН

Выше перечисленные данные подтверждают то, что наиболее часто раннее развитие диабетического поражения почек характерно для пациентов с началом пубертатного периода. Физиологические особенности периода полового созревания, сопровождающиеся психосоциальным становлением личности, определяют пациентов с СД 1 типа в этом возрасте как группу повышенного риска развития специфических осложнений заболевания вследствие ухудшения метаболического контроля, способствующих достаточно быстрому развитию диабетических микроангиопатий у подростков. Исследование индекса массы тела (ИМТ) показало, что 8 подростков имели показатели ИМТ ниже средних по возрасту. Из них 2 (8%) пациента наблюдались в 1-ой группе, 6 (17,2%) - во 2-ой группе. У 16 больных с СД 1 типа отмечался умеренный избыток массы тела (ИМТ выше 97 перцентили для соответствующего возраста): 8 пациентов (32%) 1-ой группы и 8 (22,8%) подростков, обследовавшихся во 2-ой группе. У 36 пациентов (57,3%) ИМТ соответствовал параметрам 50-ой перцентиля, среди них 15 подростка (60%) обследовались в 1-ой группе, другие 21 (60%) - во 2-ой группе наблюдения.

Задержка роста выявлена у 9 подростков из 60 обследованных пациентов, что составило 15% от общего числа больных. Из них, 1 подросток (4%) наблюдался в первой группе, а остальные 8 (22,8%) пациентов во второй группе наблюдения. В 1 группе наблюдалось наибольшее количество подростков с высоким ростом

Нами вычислена суточная потребность в инсулине (в единицах на килограмм массы тела) у подростков, составивших группы наблюдения.

Среднесуточная доза инсулина у пациентов 1-ой группы (n=25) составила  $1,02 \pm 0,07$  ед/кг, у подростков 2-ой группы (n=35) этот показатель составил  $1,05 \pm 0,11$  ед/кг. Таким образом, следует подчеркнуть, что исходные показатели в потребности в инсулине в сравниваемых группах были практически одинаковыми ( $p > 0,05$ ). Также в начале исследования была определена потребность в инсулине у подростков в зависимости от возраста и длительности СД.

При сравнении потребности в инсулине у подростков различных возрастных категорий показано, что дозы препарата для компенсации углеводного обмена были меньшими в группе подростков в возрасте 15-16 лет в обеих группах наблюдения. Между собой эти показатели в данной возрастной группе достоверно не различались ( $p > 0,05$ ):  $0,88 \pm 0,09$  в 1-ой группе против  $0,91 \pm 0,07$  ед/кг во 2-ой группе. Данные, полученные у пациентов в возрасте 16-17 и 17-18 лет, достоверно не отличались в обеих группах. Между тем, отмечена незначительно более высокая потребность в инсулине у подростков в возрасте 16-17 лет. Сравнение потребности в инсулине у подростков с СД 1 типа не показало статистически значимых различий в дозах препарата в зависимости от длительности заболевания у данного контингента больных ( $p > 0,1$ ) - 6-7 лет или 8-9 лет.

Нами было определено, что исходно, лишь у 5,7% пациентов 1 группы наблюдения и 7,5% подростков 2-ой группы наблюдались нормальные значения метаболических показателей сахарного диабета по уровню HbA1c ( $< 7,6\%$ , ISPAD, 2000).

Средний уровень HbA1c у пациентов с СД 1 типа и ДН составил в среднем  $11,7 \pm 1,3$ , что было выше по сравнению с детьми с СД но без ДН ( $10,5 \pm 0,9\%$ ;  $p < 0,05$ ). Такое повышение уровня HbA1c по сравнению с значениями детьми 2 группы, безусловно, свидетельствует о менее компенсированном течении сахарного диабета у лиц молодого возраста

Результаты, полученные у подростков, подтверждают мнение многих исследователей в том, что достижение метаболической компенсации

сахарного диабета у подростков в период полового созревания представляется сложной задачей. В период пубертата проблемы достижения и поддержания метаболической компенсации усугубляются активацией системы контринсулярных гормонов и развитием инсулинорезистентности [87, 163, 165, 166].

По мнению многих авторов, трудно подобрать режим управления СД, который бы решал индивидуальные проблемы пациента психосоматического характера в период полового созревания, обеспечивал компенсацию СД и уменьшал риск развития тяжелых гипогликемий [4, 5, 7, 28, 40, 41, 85, 103, 123]. Так, уровень HbA1c у подростков в исследовании ОССТ был значительно выше, чем у взрослых пациентов, несмотря на одинаково интенсивные способы управления СД [60].

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между показателями уровня компенсации СД (HbA1c) и длительностью заболевания (6,7,8 или 9 лет) у обследованных больных ( $r = +0,348$ ;  $p > 0,05$ ).

Наряду с исследованием интегрального показателя уровня компенсации углеводного обмена - гликозилированного гемоглобина, проведен анализ динамики уровня базальной гликемии в группах сравнения в начале обследования. С этой целью определяли сахар крови натощак. Исходные показатели базальной гликемии в обеих группах наблюдения достоверно не отличались:  $11,4 \pm 1,1$  ммоль/л в первой группе и  $11,8 \pm 1,2$  ммоль/л во второй ( $p > 0,05$ ).

Проведенные исследования показывают, что наряду с гипергликемией, дислипидемия является самостоятельным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ДН.

Нами были оценены показатели липидного спектра сыворотки крови. Определяли содержание в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП),



холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА).

По результатам исследования, показатели уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА отличались при сравнении обеих групп.

У пациентов 1-й группы, подростков с ДН, уровень общего ХС составил  $5,34 \pm 0,06$  ммоль/л против  $4,33 \pm 0,08$  во 2-й группе. Триглицеридов  $1,16 \pm 0,10$  ммоль/л - против  $0,91 \pm 0,06$ . Данные факты свидетельствовали о влиянии нарушенного липидного обмена на формирование диабетической нефропатии у подростков.

Уровни липопротеидов атерогенного класса были достоверно более высокими в 1-ой группе: ХС ЛПНП  $3,32 \pm 0,15$  против  $2,36 \pm 0,08$  ммоль/л во 2 группе; ХС ЛПОНП  $0,56 \pm 0,06$  против  $0,36 \pm 0,04$  ммоль/л.

Коэффициент атерогенности также был о более высоким в 1-ой группе и составил  $2,82 \pm 0,16$  против  $1,74 \pm 0,07$  в 1-й группе.

Достоверных различий в уровне ХС ЛПВП не выявлено —  $1,84 \pm 0,03$  (во 1-ой группе) и  $1,55 \pm 0,04$  ммоль/л (во 2-ой группе). Между тем, нельзя не отметить тот факт, что у пациентов второй группы без ДН, отмечен более высокий уровень, так называемой, антиатерогенной фракции липопротеидов.

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о роли холестерина ЛПВП при СД 1 типа. По мнению некоторых исследователей, повышение уровня холестерина ЛПВП при сахарном диабете не соответствует традиционным представлениям об этом классе липопротеидов, обладающих антиатерогенным свойством [47, 157].

Ряд других авторов сходятся во мнении, что компенсация сахарного диабета ведет к повышению ХС ЛПВП, а декомпенсация заболевания способствует снижению уровня данного класса липопротеидов [15].

Данные факты говорят о том, что в формировании ДН особую роль играют ХС ЛПВП, уровень которых был повышен у больных подростками с СД 1 тип и ДН.

Проведен сравнительный анализ данных спектра липидов сыворотки крови у пациентов с учетом длительности заболевания. Для решения этой задачи были сформированы 2 подгруппы в каждой из групп наблюдения, в зависимости от стажа диабета обследованных подростков (6-7 лет и 8-9 лет).

В ходе исследования установлено, что на показатели липидного спектра сыворотки крови существенное влияние оказывал уровень компенсации сахарного диабета. У подростков с плохим гликемическим контролем отмечались более высокие показатели общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности и снижение уровня ХС ЛПВП по сравнению с пациентами, имеющими удовлетворительные показатели уровня гликированного гемоглобина.

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь между уровнем триглицеридов и HbA1c ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) и отрицательную связь между уровнем ХС ЛПВП и HbA1c ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ).

К началу исследования у части больных были диагностированы поздние осложнения сахарного диабета при стаже заболевания в среднем по группам  $7,68\pm 1,1$  лет.

В 1-ой группе диабетическая нейропатия имела место у 20% пациентов (5 пациентов). Во 2-ой группе наблюдения диабетическая периферическая мотосенсорная полинейропатия диагностирована у 17,1% подростка (6 пациентов). Таким образом, практически 1/5 часть больных, составившая каждую из групп наблюдения, на момент начала исследования имела ДПН.

Диагноз ДПН основывался на клинических проявлениях при неврологическом обследовании у врача-невропатолога в условиях вышеуказанного специализированного центра. Обследование включало в себя оценку статической мышечной силы, тактильной, болевой, вибрационной и температурной видов чувствительности, сухожильных рефлексов, мышечно-суставного чувства. Снижение болевой и температурной чувствительности выявлено у 83,3% этой категории больных. Вибрационная чувствительность была снижена у 88,8% пациентов. Признаки



снижения сухожильных рефлексов обнаружены у 61,1% подростков; статической мышечной силы у 27,7% подростков.

Среди 11 пациентов, имевших клинические проявления ДПН, 10 человек предъявляли жалобы на парестезии, покалывания, онемение пальцев ног, зябкость. 2 пациентов отмечали болевые ощущения в стопах, усиливавшиеся в вечерние и ночные часы. Судороги в нижних конечностях были у 3 подростков. Жалобы на общую слабость, утомляемость и головные боли предъявляли 8 человек.

До настоящего времени спорным вопросом для исследователей остается независимое, необъяснимое отсутствие клинико-временного параллелизма развития ДР и специфического поражения почек в некоторых клинических ситуациях у пациентов с СД 1 типа. Достаточно часто в одинаковых условиях продолжительной хронической гипергликемии отмечается отсутствие синхронности развития ДН и ДР. Так, у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания свыше 15—20 лет в большинстве случаев регистрируются изменения сосудов глазного дна, в то время как ДН диагностируют не более чем у 40% пациентов, страдающих диабетом. Возможно учитывается то обстоятельство, что специфическое поражение глаз при диабете, особенно его начальные проявления, устанавливается несколько более наглядно — на основании фотографирования сосудов сетчатки глаза, и по сути является морфологическим. Напротив, раннее поражение почек диагностируется на основании наличия МА или протеинурии и крайне редко — биопсии почек [120].

В ходе настоящего исследования установлено, что у подростков с диабетическим поражением почек ДР встречалась лишь в 24% случаев. При этом в большинстве исследований, проведенных в популяциях взрослых пациентов (в возрасте старше 18 лет), ретинопатия рассматривается как один из факторов риска ДН. Это было подтверждено исследованиями в группе детей без развития ДН, где ДР составила больший процент случаев - 28,5%

Так, изменения на глазном дне характеризовались наличием геморрагий в виде точек в средних и поверхностных слоях сетчатки, микроаневризм, неравномерным расширением капилляров в парамакулярной зоне. У части больных отмечались экссудативные очажки, друзы сетчатки.

У 2,6% обследованных диагностирована ангиопатия сетчатки (расширение венозных капилляров, неровность калибра венозных сосудов). Ввиду того, что эти изменения нередко могут первыми офтальмологическими проявлениями ретинопатии, подросткам был рекомендован тщательный офтальмологический контроль. Необходимо подчеркнуть, что при обследовании органа зрения проводилось фотографирование глазного дна на лазерной сканирующей камере, которая позволяла выявлять изменения, не регистрируемые при прямой офтальмоскопии [94].

У многих подростков с СД 1 типа наблюдалось сочетание поздних осложнений между собой. Так, у 25,3% пациентов выявлено сочетание нейропатии с ограничением подвижности суставов. У 22,6% больных снижению вибрационной чувствительности сопутствовало развитию микрососудистых изменений на глазном дне. У 10,6% подростков нейропатия сочеталась с катарактой. У 21,3% больных нефропатия сочеталась с катарактой. Частота, так называемой, диабетической триопатии (ретинопатия + нефропатия + полинейропатия) согласно нашим результатам составила 13,3%.

Высокий уровень сахара крови, который существует длительное время, вызывает специфические для диабета осложнения, в основе которых лежит поражение сосудов. «Коварство» диабета заключается в том, что эти осложнения, нередко появляются только через 10-15 лет от начала заболевания, развиваются незаметно и поначалу никак не отражаются на самочувствии. К сожалению, справиться с осложнениями, уже проявившими себя, бывает очень трудно.

На момент исследования у почти у всех больных в исследуемой выборке детей с СД1 типа сопровождаемой ДН, АД находилась на пограничных единицах, была выявлен большая частота АГ «белого халата».

Сочетание сахарного диабета и артериальной гипертензии заслуживает особого внимания, поскольку оба этих заболевания существенно увеличивают риск развития микрососудистых поражений, включая и диабетическую нефропатию, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, периферических сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сосудистой смертности.

Подчеркнем, что исследованные показатели общего холестерина и фракций липопротеидов у подростков не выходят за пределы известных значений нормы в группе больных с ДН. Однако обращает на себя внимание факт: среди показателей липидного профиля у подростков с ДН потенциально атерогенные фракции выше, чем у больных без ДН, что может являться основой для формирования сердечно-сосудистой патологии при дальнейшем течении диабета.

В результате исследования установлено, что к неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии на ранних сроках основного заболевания.

Исследования показывают, что у подростков преимущественно встречаются доклинические стадии ДН и основными критериями верификации данного осложнения являются лабораторные показатели. Диагностическое значение МА определено тем, что у больных СД данный показатель является наиболее ранним и достоверным признаком развития ДН. Для верификации ранней стадии ДН необходимым условием является трехкратный положительный тест МА (альбуминурия 30-300 мг/сут), проведение дифференциальной альбуминурии. Однако в условиях реального течения- СД провокационные «тесты» происходят самопроизвольно

(декомпенсация диабета, избыточное употребление белка; с пищей, интенсивные физические нагрузки, интеркуррентные заболевания и др.). Возможно, в подобных случаях у пациента может быть, выявлена транзиторная альбуминурия в однократных суточных, пробах мочи, но полученный результат не является достаточным для; верификации ДН.

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение роли транзиторной МА как фактора риска развития ДН. Для реализации этой задачи выполнен ретроспективный 3х-летний анализ частоты развития ДН у пациентов с дебютом СД 1 типа в подростковом возрасте. В ходе исследования было проведено сопоставление пациентов:

- пациенты с транзиторной МА в анамнезе (30-80 мг/сут в единичных анализах мочи, собранной в течение суток) — 17 пациентов.
- больные без альбуминурии (постоянно отрицательные тесты на альбумин в суточной моче) — 18 больных.

Исследуемые: пациенты по данным историй болезней проходили регулярный плановый скрининг МА один раз в 6 месяцев. К моменту начала проведения скрининга пациенты статистически не различались по возрасту ( $12,2 \pm 0,8$ ,  $13,4 \pm 0,9$  лет соответственно;  $p > 0,05$ ). После первого факта транзиторной МА ( $>30$  мг/сут) через 1 год наблюдения ДН была верифицирована у 3 подростков (17,6% из числа пациентов 1 группы). В дальнейшем частота встречаемости в данной; исследуемой группе увеличивалась с каждым годом наблюдения, составляя через 1 год 17,6% ( $n = 3$ ), через 2 года – 29,4% ( $n = 5$ ), через 3 года - в 58,8% ( $n = 10$ ).

Во 2-й группе за период исследования ДН была диагностирована всего в 27% случаев.

Таким образом, в результате 3х-летнего исследования при сравнении групп пациентов с транзиторной МА и без альбуминурии выявлена достоверно более высокая частота развития ДН у пациентов 1-й группы. В группе больных с транзиторной МА нефропатия была диагностирована в 58,8% больных и у 27% пациентов с постоянно отрицательными

показателями теста на альбумин в суточной моче, различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

Предложенный в настоящем исследовании подход позволил установить, что наряду с основными прогностически неблагоприятными факторами, транзиторная МА является фактором риска развития ДН у пациентов с СД 1 типа с дебютом заболевания в подростковом возрасте.

Основное внимание при изучении ранних проявлений ДН исследователи уделяют работе гломерулярного аппарата. Проблема диагностического значения функциональных нарушений мозгового вещества почки при ранней стадии ДН является малоизученной. При этом существует гипотеза согласно которой фиброз интерстиция служит основной причиной развития почечной недостаточности при различных заболеваниях почек, в т. ч. при СД. Это предположение основано на обнаружении отчетливой корреляционной связи между степенью выраженности фиброза интерстиция и снижением скорости клубочковой фильтрации. Более того, установлено, что» поражение интерстиция является первичным процессом, а гломерулосклероз — вторичным по отношению к фиброзу интерстиция. Однако на самых ранних этапах вовлечения почек в системный диабетический процесс изменения носят компенсаторный характер в рамках физиологической регуляции.

Детального изучения заслуживает вопрос о значении нарушений концентрационного механизма в генезе ДН. Исследование данного аспекта имеет физиологический и клинический аспекты. В первом случае открываются новые возможности проникновения в механизм деятельности почек, во втором — появляются новые способы диагностики функционального состояния почек. В физиологических экспериментах при изучении функционального состояния почек используют измерение осмолярности мочи, в клинической практике распространено определение удельного веса мочи; но этот метод исследования правомерен только в тех случаях, когда нет протеинурии, глюкозурии, гематурии. Оценка

концентрационной функции почки с использованием стандартной пробы Зимницкого при СД по очевидным причинам практически неосуществима.

Увеличение диуреза при СД может быть связано с рядом причин с усилением экскреции осмотически активных веществ, повышением выделения глюкозы из-за превышения максимального канальцевого транспорта глюкозы, возрастанием экскреции ионов вследствие развивающегося осмотического диуреза.

Исследование биохимических параметров сыворотки крови у пациентов с СД выявило несколько более высокие значения осмоляльности ( $289 \pm 9$  мосмоль/кг  $H_2O$ ) по сравнению со 2 группой ( $282 \pm 4$  мосмоль/кг  $H_2O$ ,  $p < 0,05$ ), что можно объяснить увеличением концентрации глюкозы у некоторых подростков.

Во группе ночной диурез составил  $0,46 \pm 0,25$  мл/мин, при диабетической нефропатии –  $1,01 \pm 0,48$ . Поскольку задачей нашей работы была оценка способности почек к осмотическому концентрированию мочи, то последующий анализ был направлен на выяснение этой стороны деятельности почки. По очевидным причинам у подростков для оценки осмотического концентрирования мочи нельзя было использовать достаточно жестких функциональных проб – пробы с водной депривацией (метод Фольгарда с длительным лишением воды) и оценки осмотического разведения (проба с водной нагрузкой в объеме 2% к массе тела). Поэтому было изучено выделение мочи ночью, когда ребенок находится в стандартном горизонталь-ном положении, в условиях относительного покоя и обычно не пьет жидкости. В клинике принято измерение относительной плотности мочи с применением урометра. По при-веденным выше соображениям этот метод нельзя использовать из-за выделения глюкозы и белка с мочой, поэтому была измерена осмоляльность мочи как принятый и адекватный метод оценки этой стороны работы почки. В этом случае определяется количество растворенных молекул всех веществ в единице

объема. Измерение осмоляльности ночных проб мочи не выявило существенных отличий у пациентов с СД от контрольной группы.

Так, при диабетической нефропатии осмоляльность мочи составила  $777 \pm 213$  мосмоль/кг  $H_2O$ , у подростков 2 группы –  $766 \pm 266$  мосмоль/кг  $H_2O$ . На основании этих данных можно было бы заключить, что у пациентов изменена экскреция белка (имеется микроальбуминурия), но не затронуто мозговое вещество почк. Для оценки его функции нами была рассчитана реабсорбция осмотически свободной воды.

Проведенный анализ показал, что по сравнению с группой контроля при СД повышение диуреза сопровождается возрастанием реабсорбции осмотически свободной воды  $1,30 \pm 0,036$  мл/мин

Сопоставление этих параметров выявило, казалось бы, парадоксальную ситуацию – диурез при СД в отдельных пробах почти в 10 раз превышал значения у здоровых подростков, но при СД была не снижена, а повышена реабсорбция осмотически свободной воды. Физиологически для усиления реабсорбции воды в конечных отделах канальцевой системы проницаемость для воды должна быть увеличена вазопрессином, а клетки эпителия канальцев должны обладать способностью реагировать на этот гормон. Помимо этого в мозговом веществе почки необходимо накопление осмотически активных веществ, чтобы создать условия для увеличения реабсорбции осмотически свободной воды. Именно такая картина наблюдается при СД 1 типа не осложнённого ДН, что подтверждается выявленной пропорциональностью между увеличением диуреза и реабсорбцией осмотически свободной воды ( $r = +0,578$ ).

Наши исследования показали, что у обследованных подростков с СД 1 типа у подростков 2 группы реабсорбция осмотически свободной воды была выше, а не ниже чем в контроле.



Наши данные позволяют дать ответ на вопрос о состоянии осморегулирующей функции почки не только при СД у подростков, но и при его осложнении – развивающейся диабетической нефропатии. По результатам видно, что у пациентов с начинающейся нефропатией реабсорбция осмотически свободной воды ниже, чем в группе подростков с СД без ДН ( $1,19 \pm 0,017$  у больных 2 группы)

Этот факт указывает на постепенное вовлечение мозгового вещества почки (или сосудов этой зоны) в патологический процесс, но одновременно свидетельствует о сохраняющейся эффективности работы системы осмотического концентрирования мочи.

Одной из основных задач современной диабетологии является оптимизация терапевтических подходов, которые позволили бы повысить как медицинскую, так и экономическую эффективность лечения СД 1 типа и специфических осложнений заболевания.

Отсутствие этиопатогенетических методов лечения СД 1 типа до настоящего времени позволяет говорить лишь об эффективности заместительной терапии на протяжении всей жизни пациента. Основной целью данной терапии является предотвращение осложнений и неотложных состояний. При этом сегодня уделяется большое внимание формированию качества жизни, удовлетворяющего как самого пациента, так и его окружение. Наряду с ранней диагностикой, выбор оптимальных методов лечения значительно уменьшает риск развития, специфических осложнений диабета, в том числе ДН.

Высокое качество применяемых препаратов инсулинов является одним из наиболее важных условий лечения СД. Помимо-инсулинотерапии, лечение СД 1 типа у подростков складывается из следующих основных факторов: диета, физические нагрузки, обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях, психологическая помощь. Каждый из этих факторов является необходимым звеном в цепи терапевтических



мероприятий. Все это требует наиболее пристального внимания специалистов-диабетологической службы к проблемам лечения СД у подростков. От успешного их решения зависит состояние здоровья больных СД в популяции в целом.

В ходе настоящего исследования мы изучали эффективность в инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина (лантус, новорапид) в профилактике ДН у подростков.

Согласно, последним рекомендациям Международного общества по диабету у подростков (КРАГ)), в качестве целевого уровня у пациентов с СД рекомендуется  $\text{HbA}_{1\text{c}} < 7,5\%$ . Однако на практике достичь таких показателей чрезвычайно трудно, особенно у подростков с лабильным течением заболевания, в связи с чем возникает необходимость патогенетической нефропротективной терапии.

В настоящее время в большинстве научных исследований установлено, что терапия ДН ингибиторами АПФ представляет собой приоритетный метод лечения ДН, начиная со стадии МА. Предпочтение данной группы препаратов влечению уже ранних, доклинических стадий ДН обусловлено, главным образом, его нефропротективным эффектом. Известно, что ингибиторы АПФ способны нормализовать не только системную, но и внутриклубочковую гипертензию.

Проведены десятки многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, доказывающих эффективность различных препаратов группы ингибиторов АПФ в терапии ДН. Однако в цитируемых источниках недостаточно данных, касающихся научно обоснованного подхода к индивидуальному подбору патогенетической терапии ДН в стадии МА у подростков. Больные получали ингибиторы АПФ в рекомендуемых субпрессорных дозах в течение 3-6 месяцев. Использованы препараты каптоприл или эналаприл.

Также в комплексную терапию подростков был включен препарат проренал. Препарат способствует утилизации азотосодержащих продуктов

обмена, анаболизму белков при одновременном снижении концентрации мочевины в сыворотке. Улучшает азотистый обмен. Снижает концентрацию в крови ионов калия, магния и фосфата. обеспечивает растущий организм веществами, необходимыми для полноценного развития. Препарат принимался по 4 таблеток 3 раза в день во время еды в течение 6 месяцев.

В условиях областного эндокринологического центра под наблюдением в течение 2-х лет находились 25 пациентов в возрасте от 15 до 18 лет с СД 1 типа и ДН. Больные были разделены на 2 группы:

3 группа - 12 пациента, которым заместительную терапию проводили с помощью интенсифицированной схемы аналогами инсулина продленного и короткого действия (лантус, новорапид) и ингибиторы АПФ

4 группа - 13 пациента, которым на фоне такой же схемы лечения были введены проренал

Все пациенты прошли обучение в школе диабета, были мотивированы на компенсацию СД. На момент начала наблюдения в исследуемых группах у всех пациентов наблюдалась ДН.

Согласно полученным данным, при лечении подростков с СД 1 типа, в обеих группах, удалось добиться увеличения частоты достижения целевых значений НБА1с.

Результаты динамического наблюдения показали, что применение аналогов инсулина при лечении пациентов как 1 так и 2-й группы позволило достичь удовлетворительной компенсации гликемии. Так, у подростков 2 группы исходное количество пациентов с целевыми значениями метаболических показателей СД по уровню НБАГс увеличилась до 46,1%. У пациентов 1-й группы, частота достижения целевых значений уровня НБАГс оказалась ниже и составила 25%.

То есть результаты наблюдения свидетельствуют о существенно более низкой эффективности проведенного лечения в данной группе больных

по сравнению со 2-й группой. При этом в обеих группах не имелось достоверных отличий в исходных показателях уровня НbA1c ( $P > 0,05$ ).

Как видно из таблицы, у пациентов 2-й группы средний показатель уровня НbA1c после проведенного лечения аналогами инсулина уменьшился с  $11,8 \pm 1,2$  до  $8,1 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,001$ ). Это позволяет сделать вывод о том, что при «диабете молодых» лечение инсулиновыми аналогами в комплексе с ингибиторами АПФ и прореналом обладает высокой эффективностью.

В 1-й группе пациентов средний показатель уровня гликированного гемоглобина после лечения препаратами инсулина человека составил  $9,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ) при исходном значении  $11,4 \pm 1,1$ . Хотя в данном случае также отмечается улучшение показателя уровня гликированного гемоглобина, однако достигнутый результат лечения только аналогами инсулина выглядит менее значительным в сравнении с итогами терапии аналогами инсулина у пациентов 2-й группы.

При динамическом наблюдении больных 1-й и 2-й групп были измерены показатели липидного спектра сыворотки крови пациентов с целью получения дополнительных данных для оценки более высокой эффективности терапевтического лечения аналогами инсулина на фоне применения ингибиторов АПФ и прореналом.

Как свидетельствует анализ показателей липидного спектра сыворотки крови, существенное влияние на них оказывал уровень компенсации СД. При неудовлетворительном гликемическом контроле показатели ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и К А у пациентов были более высокими, а уровень ЛПВП более низким в сравнении с пациентами, имеющими удовлетворительные показатели уровня НbA1c ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты анализа частоты возникновения новых случаев ДН подтверждают данные исследований, свидетельствующие о высокой эффективности инсулиновых аналогов в достижении близких к

целевым значениям показателям углеводного обмена, профилактике ДН при СД 1 типа у подростков.

В ходе нашего исследования была проанализирована эффективность снижения суточной МАУ с ДН.

Через 1 месяц лечения в во 2 группе группе было достигнуто достоверное снижение суточной альбуминурии ( $p < 0,05$ ). Эффективность снижения МАУ была различной у отдельных пациентов. У 7 больных отмечено уменьшение МА, из них у 2 пациентов — полная нормализация показателя МАУ (менее 30 мг/сут). У 3 пациентов суточная потеря белка уменьшилась, оставаясь патологической, и у 2-х человек после 1 месяца лечения ингибиторами АПФ и прореналом суточная альбуминурия осталась на прежнем уровне. В 1 группе у 8 больных отмечалось уменьшение МАУ, у 4 суточная альбуминурия осталась на прежнем уровне.

Анализ результатов у подростков 2 группы показал, что наиболее эффективное снижение МАУ отмечается у лиц с исходно меньшими, показателями суточной альбуминурии. Так, у больных с МАУ до лечения в пределах 100 мг/сут (в среднем 89,0 мг/сут) отмечалось снижение показателя до 23,3 мг/сут уже после одного месяца терапии. В группе пациентов с МАУ более 100 мг/сут (в среднем 123,01 мг/сут) снижение показателей МАУ в течение аналогичного периода лечения также было значительным. При этом показатель МАУ оставался патологическим в данной исследуемой подгруппе (в среднем 56,25 мг/сут). Целевое значение МАУ у подростков 1 группы после 1 месяца лечения находилось в пределах 96,5 мг/сут.

Через 3 месяца терапии, у основного числа пациентов 2 группы были достигнуты значения альбуминурии в пределах референтных значений нормы, в большинстве случаев (7) достигнуто полное отсутствие альбумина в моче: Всего 5 подросткам с показателями МА $>$ 30 мг/сут, лечение было продолжено до 6 месяцев по объективным показаниям (патологическая МА).

Полная нормализация МАУ через 3 месяца терапии у подростков 1 группы наблюдалась всего у 3 подростков. Следует отметить, что различий

снижения альбуминурии при использовании курсов ингибиторов АПФ в течение 3 и 6 месяцев выявлено не было. Полученные данные позволяют сделать вывод, что длительность курса лечения (3 или 6 месяцев) препаратами данной группы необходимо решать индивидуально в каждом клиническом случае.

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению, что оптимальными для подростков с ДН в стадии МА являются 3—6-месячные систематические курсы применения ингибиторов АПФ и проренал при регулярном контроле уровня экскреции альбумина с мочой не реже 1 раза в 3 месяца. В случае выявления патологической экскреции альбумина в моче (более-30 мг/сут) больные нуждаются в назначении повторного- курса лечения по- сроку предыдущему.

Подобная тактика патогенетической терапии ингибиторами АПФ и прореналом способствует профилактике прогрессирования ДН в стадии МА до клинически выраженной стадии данного осложнения в подростковом возрасте.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение клинико-показателей при сахарном диабете 1 типа у подростков позволяет считать приоритетными факторами риска развития диабетической нефропатии: высокое половое развитие, особенность соматотипа (высокий рост), женский пол.
2. К неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии, более высокие значения гликированного гемоглобина на ранних сроках диабета.
3. Транзиторная суточная микроальбминурия является неблагоприятным показателем клубочковой дисфункции при прогнозировании ранней стадии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа в подростковом возрасте.
4. Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа основана на применении на доклинической стадии данного осложнения повторных систематических курсов ингибиторов АПФ и проренала, в при начальной стадии нефропатии при условии компенсации нарушенного углеводного обмена.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- 1 Приоритетными факторами при формировании группы, риска по развитию диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у подростков с последующим обследованием и наблюдением следует считать пубертатный возраст , высокий рост, женский пол.
- 2 В систему профилактики и лечения диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии рекомендуется поддержание компенсации углеводного и липидного обмена, применение систематических курсов ингибиторов АПФ и проренала.



## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья «Гомоцистеинемия как независимый фактор риска развития диабетического поражения почек при сахарном диабете». «Биология ва тиббиёт муаммолари» 2014, №4, 1(81)
2. Статья «Динамическая оценка развития осложнений сахарного диабета 1 типа у подростков». «Инфекция, иммунитет и фармакология» Ташкент, 2015 год.
3. Статья «Анализ и сравнение данных связанных с фармако-экономической оценкой при различных режимах инсулинотерапии и способах введения инсулина». «Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии» г.Москва 2014 й.
4. Тезис «Анализ диспансерного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа» 15 конференция «Молодежь и медицинская наука 21 веке» КГМА, г.Киров 2014 г.
5. Тезис «Анализ диспансерного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа Самаркандской области». «Биология ва тиббиёт муаммолари» 2014 №4(80)
6. Тезис «Патогенетические механизмы развития диабетической нефропатии» «Вопросы современной медицинской науки» 69 научная конференция студентов-медиков с международным участием 2015 год

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. - Изд. 4-е, доп. - М., 2009. - С. 35-39.
2. Александрова, Е.А. Гликозаминогликаны в лечении диабетической нефропатии / Е.А. Александрова, А.А. Нелаева, И.Г. Стрелина [и др.] // Рос. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. АМН СССР В.Г. Баранова : тез. докл. - с. 9.
3. Баркрофт, Д. Основные черты архитектуры физиологических функций ; пер. с англ. / Д. Баркрофт. — М. ; Л. : Биомедгиз, 1937. — 319 с.
4. Башнина, Е.Б. Сахарный диабет 2 типа в детском возрасте / Е.Б. Башнина // Рос. семейн. врач. — 2004. — № 3. — С. 53—59.
5. Башнина, Е.Б. Применение аналогов инсулина в лечении сахарного диабета / Е.Б. Башнина, Н.В. Ворохобина, М.М. Шарипова // Рос. семейн. врач. - 2005. - Т. 9, №4 - С. 43-50.
6. Бочков, Н.П. Клиническая генетика. / Бочков Н.П. — М.: Медицина, 1997.-С. 118.
7. Бондарь, И. А. Мочевая экскреция провоспалительных' цитокинов и трансформирующего фактора роста Я на ранних стадиях диабетической нефропатии / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.П. Надеев // Терапевт, арх. - 2008. - № 1. - С. 52-56.
8. Бондарь, И.А. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом типа 1 / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.П. Надеев [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2007, № 5. — С. 3—8.
9. Валеева, Ф.В. Значение мембранных нарушений в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / Валеева Фариды Вадутовны ; ГУ «Эндокринологический научный центр РАМН». — Москва, 2005. — 339 с.
10. Вандер, А. Физиология почек / А. Вандер. — СПб. : Питер, 2000. - 256 с.

11. Варшавский, В.А. Морфология диабетической нефропатии при экспериментальном диабете, вызванном низкими дозами стрептозотоцина / В.А. Варшавский, А.Б. Пономарев, А.В. Базарова [и др.] // Арх. патологии. - 1990. - № 7. - С. 43-48.
12. Ватазин, А.В. Терминальная стадия почечной недостаточности при диабетической нефропатии / А.В. Ватазин, С.А. Пасов, О.Ю. Шкурин // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 2. - С. 1219.
13. Воробьева, В.А. Новые методы диагностики диабетической нефропатии у детей и подростков / В.А. Воробьева, М.В. Пермитина, Г.В. Бабаш // Современ, технологии в педиатрии и дет.хирургии : материалы I Всерос. конгр. — М., 2002. - С. 214-215.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика ; пер. с англ. / С. Гланц. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
15. Григорьев, А.И. Антидиуретическая реакция почек человека при различных способах введения препарата вазопрессина / А.И. Григорьев, И.М. Ларина, Л.Б. Буравкова [и др.] // Рос.физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 2003. - Т. 29, № 3. - С. 89.
16. Гупалова, Т.В. Определение микроальбуминурии с применением рекомбинантного альбуминового рецептора / Т.В. Гупалова, Н. Орлова, В.Г. Палагнюк [и др.] // Клин.лаб. диагностика. - 1997. — № 2. — С. 14—16.
17. Дедов, И.И. Алгоритмы диагностики и лечения сахарного диабета и его осложнений : пособие для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова - М., 2003. — 95 с.
18. Дедое, И.И. Введение в диабетологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. - М. : Берг, 1998. - 4 с.
19. Дедов, И.И. Генетика сахарного диабета у детей и подростков : пособие для врачей / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов, [и др.]. - М., 2003. - 71 с.
20. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. — М. : Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.

21. Дедов, И.И. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков : современная тактика профилактики сосудистых осложнений : пособие для врачей / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова [и др.]. — М., 2005. — С. 52.
22. Дедов, И.И. Классификация, диагностика, лечение сахарного диабета и его поздних осложнений : метод, рекомендации / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, В.А. Петеркова [и др.]. — М., 2002. — 56 с.
23. Дедов, И.И. Лечение сахарного диабета типа 1 на современном этапе / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Сахар, диабет. — 2002. - № 4. - С. 46-50.
24. Дедов, И.И. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа 1 и профилактики его сосудистых осложнений : пособие для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин. — М. : ИМА-пресс, 2003. — 36 с.
25. Дедов, И.И. Патогенез диабетической нефропатии / И.И. Дедов // Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. - С. 57.
26. Дедов, И.И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков/ И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева // Педиатрия. - 2010. - № 1. - С. 16-23.
27. Дедов, И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М., 2006. - 346 с.
28. Дедов, И.И. Сахарный диабет у детей и подростков : рук.для врачей / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. — М. : ГЭОТ АР-Медиа, 2007. - С. 96-101.
29. Дедов, И.И. Сахарный диабет : ретинопатия, нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленская. - М. : Медицина, 2001. - 176 с.
30. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» : метод, рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. - М., 2002. - 88 с.

31. Дедов, И.И. Ферментурия как маркер доклинической стадии диабетической нефропатии / И.И. Дедов, Н.А. Мухин, М.А. Пальцев [и др.] // Терапевт, арх. - 1989. - Т. 61, № 12. - С. 73-76.
32. Дедов, И.И. Экономические проблемы сахарного диабета в России / И.И. Дедов, Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова // Сахар, диабет. - 2000. - № 3. - С. 56-58.
33. Добронравов, В.А. Диабетическая нефропатия : современные подходы к лечению / В.А. Добронравов // Нефрология. — 1997. - Т. 1, № 2. - С. 18-23.
34. Добронравов, В.А. Диабетическая нефропатия : эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы к терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Добронравов Владимир Александрович ; С.-Петербур. гос.мед. ун-т им. И.П. Павлова. — СПб., 2000. — 35 с. .
35. Добронравов, В.А. Нарушения липидного состава крови у больных с сахарным диабетом 1 типа с нефропатией / В.А. Добронравов, А.А. Жучихина, И.А. Карпова [и др.] // Нефрология. - 2001. - Т. 5, № 1. - С. 82-85.
36. Добронравов, В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии / В.А. Добронравов // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 2. - С. 93-100.
37. Добронравов, В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии : общие и региональные проблемы / В.А. Добронравов // Нефрология. - 2002. - Т. 6, № 1. - С. 16-22.
38. Есаян, А.М. Ренальная дисфункция у пациентов с хронической почечной недостаточностью при назначении ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента / А.М. Есаян // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 1. - С. 126-128.

39. Есаян, А.М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. — Новая стратегия ренопротекции / А.М. Есаян // Нефрология. - 2002. - Т. 6, т 3. - С. 10-14.
40. Ефимов, А.С. Диабетические ангиопатии / А.С. Ефимов. - М. : Медицина, 1989. - 288 с.
41. Ивлева, А.Я. Рамиприл при лечении гипертонической болезни. Фармакодинамическое обоснование эффективности терапии начальных поражений сердца и почек / А.Я. Ивлева, В.С. Моисеев, И.Д. Антия // Терапевт, арх. - 1993. - № 4. - С. 52-58.
42. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века / М.С. Игнатова // Педиатрия. — 2007. - Т. 86. - С. 67-15.
43. Казакова, И.А. Клиническая оценка эффективности применения гликозаминогликана Весел Дуэ Ф у больных хронической почечной недостаточностью / И.А. Казакова // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 1. - С. 54-58.
44. Казакова, Л.В. Состояние почечного кровотока у детей с диабетическими нефропатиями / Л.В. Казакова II 4-ый съезд Рос.ассоц. специалистов ультразвуковой диагностики в медицине : тез. докл. - М., 2003. - С. 240-241.
45. Карпов, Р.С. Особенности внутрпочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией в доклинической стадии нефропатии / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, Е.В. Ефимова [и др.] // Сахар, диабет. - 2001. - № 3. - С. 37-40.
46. Карягина, И.Ю. Экспресс-метод количественного определения белка в моче / И.Ю. Карягина, В.В. Слепышева, А.В. Козлов // Клин.лаб. диагностика. - 1996. — № 6. — С. — 27—28.
47. Касаткина, Э.П. Профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Е.А. Одуд, И.Г. Сичинава [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2000. - № 1. - С. 3-7.

48. Касаткина, Э.П. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Пути оптимизации диспансерной службы / Э.П. Касаткина, И.Г. Сичинава // Сахар, диабет. - 1999. - № 1. - С. 18-22.
49. Касаткина, Э.П. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Г.И. Сивоус, Э.А. Очирова // Сахар, диабет. — 2003. — № 4. — С. 9—12.
50. Касаткина, Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков / Э.П. Касаткина. — М. : Медицина, 1996. — 239 с.
51. Касаткина, Э.П. Современные подходы к ранней диагностике и лечению специфических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Е.А. Одуд, Г.И. Сивоус [и др.] // Клин, диабетология. - 1999. - № 2. - С. 16-20.
52. Князев, Ю.А. Эндокринные факторы риска прогрессирования тяжести сахарного диабета у детей / Ю.А. Князев, Л.Л. Вахрушева, М.И. Мартынова [и др.] // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. - 1996. - Т. 41, № 5. \_ с. 58.
53. Кондратьева, Е.И. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сахарном диабете 1 типа у детей Сибири / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, Е.Б. Кравец [и др.] // Сахар, диабет. - 2001. - № 4. - С. 10-13.
54. Королев, В.А. Гликированный гемоглобин у больных с диабетической нефропатией / В. А. Королев, О.В. Глушкова, Г.И. Гордеева // Нефрология. - 2003. - Т. 7, № 1. - С. 76-79.
55. Костюченко, Г.И. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике : пособие для врачей / Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган. — М. : Наука, 2004. - 20 с.
56. Крюкова, Н.Ю. Объем почек при диабетической нефропатии: аспекты прогностического значения / Н.Ю. Крюкова, О.А. Дегтярева, В.А. Добронравов // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 2. - С. 47-52.



57. Крюкова, Н.Ю. Объем почек при диабетической нефропатии : связь с клиническими параметрами / Н.Ю. Крюкова, О.А. Дегтярева, В.А. Добронравов // Нефрология. - 2001. — Т. 5, № 4. - С. 60-64.

58. Кутина, А.В. Катионы в сыворотке крови человека / А.В. Кутина, А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин // Успехи физиол. наук. — 2005.-Т. 36, №3.-С. 3.

59. Кутырина, И.М. Оценка функционального состояния почек / И.М. Кутырина // Нефрология : рук.для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. - М. : Медицина, 2000. - С. 88-101.

60. Кутырина, И.М. Применение ингибиторов, ангиотензинпревращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии / И.М. Кутырина // Cons. med. — 2002. - Т. 4, № 7. - С. 331-333.

61. Мартынова, М.И. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков : современная концепция патогенеза, функциональной диагностики и терапии / М.И. Мартынова, А.Ф. Марченко, А.В. Картелишев [и др.] // Педиатрия. — 2003. - № 5. — С. 90-95.

62. Мелехина, Е.В. Структура поражения почек у детей больных сахарным диабетом 1 типа / Е.В. Мелехина, В. А. Таболин, Е.В. Неудахин [и др.] // Современ, технологии в педиатрии и дет.хирургии : материалы I Всерос. конгр. — М., 2002. — С. 221—222.

63. Мелехина, Е.В. Фармакотерапия диабетического поражения почек у детей / Е.В. Мелехина, И.Э. Волков, И.М. Османов [и др.] // Вестн. педиатр, фармакологии и нутрициологии. — 2005. - Т. 2, № 3. - С. 23-29.

64. Мишина, И.И. Отдаленные результаты лечения диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 / И.И. Мишина, Л.Н. Щербачева, В.А. Петеркова [и др.] // Сахар, диабет. - 2002. - № 2. - С. 14-16.

65. Мухин, Н.А. Диабетическая нефропатия / Н.А. Мухин, М.В. Шестакова // Нефрология / под ред. И.Е. Тареевой. — М. : Медицина, 2000. - С. 448-453.
66. Мухин, Н.А. "Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов. — М.: Гэотар Медицина, 2002. - 384 с.
67. Мухин, Н.А. Микроальбуминурия — универсальный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев // Клиническая медицина. - 2008. - № 11. - С. 4-9
68. Мухин, Н.А. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом / Н.А. Мухин, И.И. Дедов, М.В. Шестакова [и др.] // Терапевт. арх. - 1990. - № 2. - С. 107-110.
69. Настаушева, Т.Л. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при нефропатиях у детей / Т.Д. Настаушева, В.П. Ситникова, Л.И. Стахурлова [и др.] // Материалы III Конгр. педиатров-нефрологов России. — СПб., 2003. — С. 137.
70. Наточин, Ю.В. Диабет : функциональное состояние почки / Ю.В. Наточин // Сахар, диабет. - 2002. - № 1. - С. 22.
71. Наточин, Ю.В. Ионорегулирующая функция почки / Ю.В. Наточин. - Л. : Наука, 1976. - 268 с.
72. Наточин, Ю.В. Клиническая физиология : роль в разработке фундаментальных проблем регуляции функций почек у человека / Ю.В. Наточин // Физиология человека. — 2005. - Т. 31, № 5. - С. 80.
73. Наточин, Ю.В. Основы физиологии почки / Ю.В. Наточин. - Л. : Медицина, 1982. - 208 с.
74. Наточин, Ю.В. Почка : справ. врача / Ю.В. Наточин. — СПб. : Изд-во СПбГУ, 1997. - 208 с.
75. Наточин, Ю.В. Физиология почки : формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. - Л. : Наука, 1974. - 60 с.
76. Нелаева, Ю.В. Оксидативный стресс и тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз у больных сахарным диабетом типа 1 с

диабетической нефропатией / Ю.В. Нелаева, А.Ш. Бышевский, Р.Т. Алборов [и др.] // Сахар, диабет. - 2003. - № 3. - С. 10-13.

77. Папаян, А.В. Клиническая нефрология, детского возраста : рук. для врачей / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. - СПб. : СОТИС, 1997. - 718 с.

78. Папышеев, О.В. Физическое развитие детей, больных сахарным диабетом 1 типа / О.В. Папышева // Сахар, диабет. — 2000. — № 3. - С. 37-41.

79. Перевезенцева, Ю.Б. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки / Ю.Б. Перевезенцева, Н.И. Смирнова, И.В. Румянцева [и др.] // Нефрология. — 2003. — Т. 7, № 1. - С. 51-57.

80. Пермитина, М.В. Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков / М.В. Пермитина, Ю.В. Белоусов, В.А. Воробьева [и др.] // Эхография. - 2003. - Т.4, № 2. - С. 154-159.

81. Петеркова, В.А. Особенности инсулинотерапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом типа 1 / В.А. Петеркова, Е.А. Андрианова // Cons. med. - 2002. - № 1. - С. 20-23.

82. Петеркова, В.А. Сулодексид в лечении диабетической нефропатии у подростков / В.А. Петеркова, И.И. Мишина, Л.Н. Щербачева [и др.] // Сахар, диабет. — 1999. — № 3. - С. 31-33.

83. Потемкин, В.В. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа / В.В. Потемкин, А.А. Кубатиев, Е.А. Абрамова [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2007. - Т. 53, № 3. - С. 10-13.

84. Ракова, Н.Г. Патогенез и лабораторная диагностика диабетической нефропатии : обзор лит. / Н.Г. Ракова // Клин.лаб. диагностика. - 1998. - № 5. — С. 3-9.

85. Робсон, А. Протеинурия и нефротический синдром / А. Робсон // Почки и гомеостаз в норме и при патологии ; пер. с англ. / под ред. С. Клара., — М. : Медицина, 1987. — 448 с.
86. Рябов, С.Ю. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, КХВ. Наточин, Б.Б. Бондаренко. — JL : Медицина, 19791 — 255 с.
87. Рябов, С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин - СПб. : Лань, 1997. - 304 с.
88. Савенкова, Н.Д. Нефротический синдром при эндокринных заболеваниях / Н.Д. Савенкова // Клиническая нефрология / Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян. - СПб. : Сотис, 1997. - 399 с.
89. Саломатина, И.И. Эпидемиология сахарного диабета типа 1 и структура его поздних осложнений у детей и подростков в Оренбургском регионе / И.И. Саломатина, Е.П. Кулагина, Н.П. Малеева [и др.] // Рос. педиатр, журн. - 2003. — № 2. — С. 50-51.
90. Скопиченко, Н.Ф. Диабетический гломерулосклероз / Н.Ф. Скопиченко // Практическая нефрология / под ред. А.П. Пелешука. - К. : Здоров'я, 1983 - С. 157-174.
91. Старцева, А.И. Факторы развития атеросклероза / А.И. Старцева, М.Ю. Щербакова, Т.В. Пагода // Педиатрия. — 2005. — № 3. - 93 с.
92. Томилина, Н.А. Диабетическая нефропатия (диагностика, клиническое течение, подходы к лечению) / Н.А. Томилина // Практ. нефрология. - 1998. - № 2. - С. 4-15.
93. Томилина, Н.А. Диабетическая нефропатия (эпидемиология, патогенез, клиническая патофизиология) / Н.А. Томилина // Практ. нефрология. - 1998. - № 1. - С. 4-12.
94. Трусов, В.В. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути коррекции, / В.В. Трусов, К.В. Аксенов, И.Б. Черемискина // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50, № 5. - С. 24-27.

95. Физиология водно-солевого обмена и почки / под ред. Ю.В. Наточина. - СПб. : Наука, 1993. - 576 с.
96. Фролов, Б.А. Физиология и патология обмена натрия и воды в<sup>1</sup> организме / Б.А. Фролов. — М. : Медицина, 2004. — 152 с.
97. Харди, Р. Гомеостаз ; пер. с англ. / Р. Харди. — М. : Мир, 1986. - 81 с.
98. Хопельман, А. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете / А. Хопельман, С. Гирлингс // Клин, микробиология и антимикроб, химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 40-46.
99. Чиж, А.С. Протеинурия. Клиническое значение и патогенез / А.С. Чиж. — Минск :Вышэйшая школа, 1983. — 144 с.
100. Чугунова, Л.А. Диета в комплексной терапии диабетической нефропатии / Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова // Сахар, диабет. - 2001. - № 3. - С. 31-36.
101. Чугунова, Л.А. Применение гликозаминогликанов в лечении диабетической нефропатии / Л.А. Чугунова, М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова // Сахар, диабет. - 1999. — № 3. — С. 34-35.
102. Шейман, Д.А. Патопфизиология почки ; пер. с англ. / Д.А. Шейман. - М. : Бином, 2007. - С. 45.
103. Шестакова, М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет : принципы лечения / М.В. Шестакова // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 82-85.
104. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия : итоги XX века, перспективы XXI века / М.В. Шестакова // Сахар, диабет. — 2000. - № 1. - С. 15-18.
105. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия : перспективы лечения / М.В. Шестакова // Терапевт, арх. - 1998. — № 6. — С. 70-73.
106. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия : состояние проблемы в мире и в России / М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов // Сахар, диабет. - 2001. - № 3. - С. 2-4.

107. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия : фатальное или предотвратимое осложнение? / М.В. Шестакова // Рус.мед. журн. - 2001. - Т. 9, № 24. - С. 1095-1097.

108. Шестакова, М.В. Диабетическая нефропатия : эволюция представлений о механизмах развития, профилактике и лечении / М.В. Шестакова // Cons. med. - 2001. - Т. 3, № 11. - С. 541-543.

109. Шестакова, М.В. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией / М.В. Шестакова, Ю.А. Дирочка, М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахар, диабет. - 1999. - № 1. - С. 35-38.

110. Шестакова, М.В. Эффективность сулодексида низкомолекулярного гепарина в терапии диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, А.В. Воронцов // Терапевт, арх. — 1997. - № 6. - С. 34-37.

111. Шестакова, М.В. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом / М.В. Шестакова, Н.А. Мухин, И.И. Дедов [и др.] // Терапевт, арх. - 1991. - № 6. - С. 50-55.

112. Шестакова, М.В. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, Н.С. Иванишина [и др.] // Терапевт, арх. - 2003. - Т. 75, № 6. - С. 1821.

113. Шустов, С.Б. Особенности кардиальных нарушений при диабетической нефропатии / С.Б. Шустов, О.А. Нагибович, Т.В. Гупалова [и др.] // Сахар, диабет. - 2002. - № 4. - С. 40-42.

114. Шюк, О. Функциональное исследование почек / О. Шюк ; пер. с чеш. О. Гейк. - Прага :Авиценум, 1975. — 333 с.

115. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н.У. Тиц ; пер. с англ. под ред. В.В. Меншикова. — М. :Лабинформ, 1997.-960 с.

116. Юшков, П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П.В. Юшков, К.В. Опаленов // Сахар, диабет. — 2001. — № 1. - С. 53-56.
117. Ярек-Мартынова, И.Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // Сахар, диабет. - 2004. - № 2. - С. 48-52.
118. Ярошевский, А.Я. Клиническая нефрология / А.Я. Ярошевский. — Л. : Медицина, 1971. - 424 с.
119. Agha, A. Attenuation of vasopressin-induced antidiuresis in poorly controlled type 2 diabetes / A. Agha, D. Smith, F. Finucane [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 287, № 6. - P. E1100-E1106.
120. Akerblom, H.K. The epidemiology of vascular complications in Juvenile Diabetes prognosis of diabetes in children an update on late complications / H.K. Akerblom // Pediatr. Adolesc. Endocrinol. — 1989. — Vol. 18.-P. 1-7.
121. AH, N.S. The relationship between MTHFR genotype, serum homocysteine and folat levels / N.S. Ali, J. Powell, R. Swaminathan [et al.] // Biochem . Soc. Trans. - 1997. - Vol. 25. - P. 386.
122. Amann, K. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure/ K. Amman, C. Nichols, J. Tornig[et al.] // Nephrol. Dial. Transplant.- 1996.-Vol.. 11.-P.1003-1011.
123. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations - Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. - 2005.- Vol. 28, Suppl. 1. - P. 37-42.
124. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations — Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28, Suppl. 1. - P. 4-36.
125. Andersen, A.R. Diabetic nephropathy in type I (insulin- dependent) diabetes; an epidemiological study / A.R. Andersen, J.S. Christiansen, J.K. Andersen [et al.] // Diabetologia. — 1983. — Vol. 25. -P.496-501.



126. Antunes-Rodrigues, J. Neuroendocrine control of body fluid' metabolism / J. Antunes-Rodrigues, M. de Castro, L.L.K. Elias [et al.] // *Physiol. Rev.* - 2004. - Vol. 84. - P. 169.

127. Arruda, V.R. The mutation Ala-Val in methylenetetrahydrofolate reductase gene : a risk factor for arterial disease and venous thrombosis / V.R. Arruda, P.M. von Zuben, L.C. Chiaparini [et al.] // *Tromb. Haemost.* - 1997. - Vol. 77. - P. 818-821.

128. Asami, T. Study on the relation between renal tubular disorders and glomerular dysfunction in the early phase of insulin-dependent diabetes mellitus in children / T. Asami, T. Nakano, K. Sakai // *Nippon, Jinzo Gakkai Shi.* - 1992. - Vol. 34, № 1. - P. 57-63.

129. Aye, T. Type 2 diabetes : an epidemic disease in childhood / T. Aye, L. Levitsky // *Curr. Opin. Pediatr.* - 2003. - Vol. 15. - P. 411-415.

130. Banholzer, P. Sonographische Globenänderung der Nieren bei Typ-1-Diabetes als Früherkennungsmethode der Diabetischen Nephropathie / P. Banholzer // *Ultraschall.* - 1988. - B. 9. - S. 255-259.

131. Bankir, L. Vasopressin and diabetes mellitus / L. Bankir, P. Bardoux, M. Ahloulay // *Nephron.* - 2001. - Vol. 87, № 1. - P. 8-18.

132. Bardoux, P. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus : Study in vasopressin-deficient Brattleboro rats / P. Bardoux, H. Martin, F. Schmitt [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1999. - Vol. 96, Suppl. 18. - P. 10397-10402.

133. Bardoux, P. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans : involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system / P. Bardoux, D.G. Bichet, H. Martin [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - Vol. 18, № 3. - P. 497-506.

134. Baumgartl, H.J. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. The role kidneys for the development of the diabetic nephropathy / H.J. Baumgartl, G. Sigl, P. Banholzer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13. - P. 630-634.

135. Bazzano, L.A. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases :A meta-analysis of randomized controlled trials / L.A. Bazzano, K. Reynolds, K.N. Holder // JAMA. - 2006. - Vol. 296. - P. 2720-2726.
136. Becker, A. Epidemiology of homocysteine as a risk factor in diabetes / A. Becker, Y.M. Smulders, C. van Guldener[et al.] // Metab. Syndr. Relat. Disord. - 2003. - Vol. 7. - P. 105-120.
137. Bernard, C. Compte Rendude la Societedu Biologie / C. Bernard. - Paris (1849). -P. 80-81.
138. Beyer-Mears, A. Reversal of proteinuria by sorbitol, an aldose reductase inhibitor in spotaneousle diabetic (BB) rats / A. Beyer-Mears, F.T. Murray, M. Del Val M [et al.] // Pharmacol. - 1988. - Vol. 36. - P. 112-120.
139. Bilous, R.W. Early diagnosis of diabetic nephropatny / R.W. Bilous // Diabetes Metab. Rev. - 1996. - Vol. 12. - P. 243-253.
140. Blom, H.J. Mutated 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase and moderate hyperhomocysteinaemia / H.J. Blom // Eur. J. Pediatr. — 1998. - Vol. 157, Suppl. 2. - P. 131-134.
141. Blundell, G.Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration« / G. Blundell, B.G. Jones, F.A. Rose [etah] // Atherosclerosis. - 1996. - Vol. 122. - P. 163-172.
142. Bolander-Gouaille, C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism / C. Bolander-Gouaille. — Springer Verlag France. - 2002. - 217 p.
143. Bonaa, K.H.Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction / K.H. B0naa, I. Njolstad, P.M. Ueland [et ah] for the NORVTT Trial Investigators // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P. 1578-1588.
144. Boushey, C.J. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / C.J. Boushey, S.A. Beresford, G.S. Omenn [etah] // JAMA. - 1995. - Vol. 274, Suppl. 13. - P. 1049-1057.

145. Bowie, L. Characteristics of binding between reagent strip indicator and urinary proteins / L. Bowie, S. T. Smith, N. Gochman // Clin. Chem. - 1977. - Vol. 23, № 1. - P. 128-130.
146. Brattstrom, L. Common methylenetetrahydrofolatereductase, gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease / L. Brattstrom, D.E. Wilcken, J. Ohrvik [et ah] // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 2520-2526.
147. Brenner, B.M. The interrelaonship among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease / B.M. Brenner, S. Anderson // Cardiovasc. Pharm. - 1992. - Vol. 19, Suppl. 6. - P. 1-7.
148. Brodsky, W.A. The mechanism of glycosuric diuresis in diabetic man / W.A. Brodsky, S. Rapoport, C.D. West // J. Clin. Invest. - 1950. - Vol. 29. - P. 1021-1032.
149. Buccianti, G. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis / G. Buccianti, S. Raselli, I. Baragetti [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. - Vol. 17, № 5. - P. 857-864.
150. Burton, C. The role of proteiuria in progression of chronic renal failure / C. Burton, K.P.G. Harris // Am. J. Kidney Dis. - 1996. - Vol. 27, № 6. - P. 765-775.
151. Caliskan, S. Tubular markers in children with insulin dependent diabetes mellitus , / S. Calişkan, C. Ficioglu, M. Hacibekiroglu [et al.] // Turk. J. Pediatr. - 1997. - Vol. 39. - P. 213-218.
152. Capepa, A. Homocystein, folate, vitamin B12 levels and C677T MTHFR mutation in children with renal failure / A. Capepa , A. Carrea, G. Caridi // Pediatr. Nephrol. - 2003. - Vol. 18. - P. 114-118.
153. Caramori, M.L. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk : is albumin excretion rate sufficient? / M.L. Caramori, P. Fioretto, M. Mauer // Diabetes. - 2000. - Vol. 49. - P. 1399-1408.

154. Chambers, J.C. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins : an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine / J.C. Chambers, P.M. Ueland, O.A. Obeid [et al.] // *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. - 2479-2483.

155. Chambers, R.E. Urinary total protein estimation fact or fiction? / R.E. Chambers, D.G. Bullock, J.T. Whicher // *Nephron*. - 1989. - Vol. 53, № 1. - P. 33-36.

156. Chang, L. Taurine protected myocardial mitochondria injury induced by hyperhomocysteinemia in rats / L. Chang, J. Xu, F. Yu [et al.] // *Amino Acids*. - 2004. - Vol. 27, № 1. - P. 37-48.

157. Danser, A.H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism / A.H. Danser, M.A. Schalecamp, W.A. Bax [et al.] // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 1387-1388.

158. DallaVestra, M. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy / M. DallaVestra, A. Sailer, E. Bortoloso [et al.] // *Diabetes Metab*. - 2000. - Vol. 26, Suppl. 4. - P. 8-14.

159. Danne, T. Diabetic angiopathy in children / T. Danne, O. Kordonouri, G. Hovener // *Diabet. Med*. - 1997. - Vol. 14, № 12. - P: 1012-1025.

160. DCCT Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of longterm complications in IDDM // *N. Engl. J. Med*. -2003. - Vol. 329. - P. 977-986.

161. DCCT: The study that forever changed the nature of treatment of type 1 diabetes // *Brit. J. diabetes and vase. dis*. — 2004. — Vol. 4. — P. 677-936.

162. Deckert, T. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno Hypothesis / T. Deckert, B. Feld-Rasmussen, K. Borch-Johansen // *Diabetologia*. - 1999. - Vol. 32. - P. 219-226.

163. Definitions of abnormalities in albumin excretion (Nephropathy in Diabetes). Position Statements. Original Article // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27. - P. 79-83.

164. Dilena, B.A. Six methods for determination urinary protein compared / B.A. Dilena, L.A. Penberty, C.G. Fraser // Clin. Chem. — 2003. - Vol. 29, № 3. - P. 553-557.

165. Donnelly, R. Vascular complications of diabetes / R. Donnelly, E. Horton. - Blackwell Publishing, USA, 2005. - P. 233.

166. Doria, A. Genetic susceptibility to nephropathy in IDDM : from epidemiology to molecular genetics / A. Doria, J.H. Warram, A.S. Krolewski// Diabetes. - 2005. - Vol. 11. - P. 287-314.