

Оригинальная статья

В.Н. Панфилова¹, Т.Е. Таранушенко¹, О.А. Терентьева²¹ Красноярский государственный медицинский университет² Красноярская краевая детская больница

Оценка эффективности лечения диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом типа 1 ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ВЫРАЖЕННОСТИ АЛЬБУМИНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 (СД1). ИССЛЕДОВАНЫ 4 ГРУППЫ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ СД: ДО 3 ЛЕТ, 3–5 ЛЕТ, 5–10 ЛЕТ И БОЛЕЕ 10 ЛЕТ. ПОВЫШЕННАЯ ЭКСКРЕЦИЯ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ ОТМЕЧЕНА ВО ВСЕХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ, С НАРАСТАНИЕМ ЧАСТОТЫ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СД СВЫШЕ 10 ЛЕТ; ДИАГНОЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (ДН) В СООТВЕТСТВИИ С ПРИНЯТЫМИ КРИТЕРИЯМИ УСТАНОВЛЕН У 15,4% ОБСЛЕДОВАННЫХ, ПРИ ЭТОМ 9 ИЗ 55 ДЕТЕЙ С ДН ИМЕЮТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СД1 МЕНЕЕ 3 ЛЕТ. В КОГОРТЕ НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ МЕДИАНА ДЕБЮТА МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ ПРИХОДИТСЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СД1 4 ГОДА, ПРОТЕИНУРИЯ НАЧИНАЛАСЬ В СРЕДНЕМ ЧЕРЕЗ 6 ЛЕТ БОЛЕЗНИ. ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ) В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС БЫЛА ЭФФЕКТИВНОЙ У ДЕТЕЙ С МИКРОАЛЬБУМИНУРИЕЙ, БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛУЧЕН ПРИ ПРОДОЛЖЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА; ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА ВЫРАЖЕННОСТЬ АЛЬБУМИНУРИИ ВНОВЬ НАРАСТАЛА В БЛИЖАЙШИЕ ПОЛГОДА. У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕИНУРИЕЙ ЛЕЧЕНИЕ ИАПФ ОКАЗАЛОСЬ НЕДОСТАТОЧНО ЭФФЕКТИВНЫМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДСТАВЛЕННОГО АНАЛИЗА СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИАПФ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ ДН, ПОДТВЕРЖДАЮТ НЕОБРАТИМОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ ПРИ ИСХОДНО ВЫСОКОМ УРОВНЕ ЭКСКРЕЦИИ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ НЕЗАВИСИМО ОТ СТАЖА БОЛЕЗНИ И ОПРЕДЕЛЯЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕГО НАЧАЛА ТЕРАПИИ ИАПФ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1, ДЕТИ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АЛЬБУМИНУРИЯ, ПРОТЕИНУРИЯ, ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.

Контактная информация:

Панфилова Виктория Николаевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 1
Красноярского государственного
медицинского университета
Адрес: 660074, Красноярск,
ул. Академика Киренского, д. 2А,
тел. 8 (3912) 43-39-52
Статья поступила 17.07.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Нефропатия у больных сахарным диабетом (СД) является одним из частых микрососудистых осложнений, которое при прогрессивном течении приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Известна этапность развития диабетической нефропатии (ДН) и обратимость данного осложнения на ранних стадиях [1, 2]. В детском и подростковом возрасте у больных чаще диагностируется ДН в потенциально обратимой стадии микроальбуминурии (МАУ). По данным различных исследований МАУ выявляют примерно у 5–10% больных СД детей [3, 4].

Учитывая возможность обратного развития нефропатии на стадии МАУ, актуальной является своевременная диагностика осложнения и возможно раннее

35

V.N. Panfilova¹, T.Ye. Taranushenko¹, O.A. Terentjeva²¹ Krasnoyarsk State Medical University² Krasnoyarsk Krai Children's Hospital

Treatment estimation of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus by angiotensin converting enzyme inhibitors

THE RESEARCHERS ANALYZED THE RATE AND INTENSITY OF ALBUMINURIA AMONG CHILDREN AND TEENAGERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS (DM1). THEY STUDIED 4 GROUPS OF PATIENTS WITH VARIOUS DIABETES DURATION: 3 YEARS, FROM 3 TO 5 YEARS, FROM 5 TO 10 YEARS AND OVER 10 YEARS. INCREASED RENAL EXCRETION OF ALBUMIN WAS REGISTERED ACROSS ALL THE GROUPS OF PATIENTS ALONG WITH THE INCREASE OF THE RATE AND INTENSITY PROVIDED DIABETES DURATION IS OVER 10 YEARS. SUBJECT TO THE APPROVED CRITERIA, DIABETIC NEPHROPATHY WAS DIAGNOSED IN 15.4% OF PATIENTS, WHEREAS 9 OF 55 CHILDREN WITH DIABETES HAVE HAD DM1 FOR LESS THAN 3 YEARS. THE MEDIAN OF THE MICROALBUMINURIA DEBUT FALLS INTO THE DM1 DURATION OF 4 YEARS, WHILE PROTEINURIA BEGIN IN 6 YEARS OF THE DISEASE AT THE MEAN. ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY FOR 6 MONTHS PROVED TO BE EFFICIENT AMONG CHILDREN WITH MICROALBUMINURIA. A MORE INTENSE EFFECT HAS BEEN OBTAINED WHEN THE TREATMENT COURSE WAS FOR 1 YEAR. ONCE THE MEDICATION WAS CANCELED THE INTENSITY OF ALBUMINURIA INCREASED FOR THE NEXT SIX MONTHS AGAIN. AMONG THE PATIENTS WITH PROTEINURIA, THE TREATMENT BY THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS PROVED TO BE INSUFFICIENTLY EFFICIENT. THE RESULTS OF THE PRESENT ANALYSIS SHOWED THE EFFICIENCY OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY AT THE PRECLINICAL DIABETES STAGES, CONFIRMED IRREVERSIBILITY OF THE NEPHROPATHY ADVANCE AGAINST INITIALLY HIGH EXCRETION OF ALBUMIN WITH URINE IRRESPECTIVE OF THE DISEASE STAGE AND DEFINED THE NECESSITY TO START THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY AT AN EARLY STAGE TO ACHIEVE THE LONG-TERM RESULTS.

KEY WORDS: TYPE 1 DIABETES MELLITUS, CHILDREN, DIABETIC NEPHROPATHY, ALBUMINURIA, PROTEINURIA, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS.

начало терапии. В лечении диагностированной нефропатии применяют в основном ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [5, 6]. Эффективность иАПФ доказана множественными исследованиями, однако нет единой точки зрения по обоснованности назначения данной группы препаратов у детей [3, 7]. Кроме того, до последнего времени в аннотациях к иАПФ детский возраст указан как одно из противопоказаний к применению. Цель исследования — изучение частоты и выраженности раннего маркера ДН — экскреции альбумина с мочой — у пациентов в течение 9 лет наблюдения, а также оценка эффективности терапии ДН иАПФ у детей и подростков с СД1.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучена экскреция альбумина с мочой в когорте детей и подростков до 18 лет, страдающих СД1. Пациентов наблюдали с дебюта заболевания. Общее количество обследованных составило 356 человек, суммарное количество наблюдений — 2324. Больные были разделены на 4 группы в зависимости от продолжительности СД: I группу ($n = 106$) составили дети и подростки, болеющие СД1 не более 3 лет; II ($n = 85$) — 3–5 лет; III ($n = 124$) — 5–10 лет; IV ($n = 41$) — более 10 лет. Возраст пациентов, включенных в исследование, находился в диапазоне от 14 мес до 18 лет. Средний возраст обследованных составил 12,6 года (95% ДИ: 11,8–12,1). Наблюдение пациентов с СД1 продолжалось в течение 9 лет.

Всем больным проводили трехкратное динамическое исследование ночной мочи на альбумин (собирали первую порцию мочи после пробуждения больного) [8]. Нормальным считали уровень альбумина в моче менее 20 мг/л, МАУ диагностировали при уровне 20–199 мг/л в двух из

трех порций мочи, протеинурию — при уровне более 200 мг/л в двух из трех порций мочи [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость частоты микроваскулярных осложнений СД, в том числе нефропатии, от длительности болезни трактуется неоднозначно [10, 11]. В нашем исследовании альбуминурию (АУ) выше 20 мг/л выявили в 37,5% всех анализов утренней мочи независимо от стажа заболевания. К финалу исследования у 25% детей всех групп выявлена альбуминурия, в том числе у 21,9% в форме микроальбуминурии, у 3,1% в форме протеинурии (табл. 1). Диагноз ДН в соответствии с принятыми критериями установлен у 15,4% обследованных, при этом 9 из 55 детей с ДН имели продолжительность СД1 менее 3 лет.

Как следует из представленных выше данных, альбуминурия выше нормальных значений отмечена во всех группах, даже в первые годы заболевания СД1. Определен стаж СД1, при котором впервые у больных зафиксированы повышенные значения альбуминурии (табл. 2). В I группе медиана продолжительности СД1 составила 1,46 года для МАУ и 1,6 года для протеинурии. Во II группе данные показатели составили 3 года (МАУ) и 3,65 года (непостоянная протеинурия). У детей, болеющих СД 5–10 лет, медиана стажа заболевания, при котором впервые появлялась экскреция как низких, так и высоких количеств альбумина в утренней моче, составила 6 лет, и в IV группе медиана дебюта МАУ приходилась на 8-й год болезни, протеинурия регистрировалась примерно в то же время (через 9 лет от начала СД1). В целом в когорте наблюдаемых больных медиана дебюта МАУ приходится на стаж СД1 4 года, протеинурия же началась в среднем через 6 лет болезни, различия между подгруппами были статистически значимыми ($p = 0,0025$).

Таблица 1. Количество больных с альбуминурией к окончанию периода наблюдения

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа	p	Все группы
Кол-во обследованных, $n(\%)$	106 (100)	85 (100)	124 (100)	41 (100)		356 (100)
Альбуминурия выше 20 мг/л	16 (15,1)	17 (20)	34 (27,4)*	22 (63,41)*,**	$< 0,001$	89 (25)
МАУ	15 (14,5)	17 (20)	28 (22,6)	18 (43,9)*,**,***	0,002	78 (21,9)
Протеинурия	1 (0,9)	—	6 (4,8)	4 (9,8)*	0,011	11 (3,1)
Диагноз ДН	9 (8,5)	8 (9,4)	22 (17,7)	16 (39)		55 (15,4)

Примечание:

* — сравнение с I группой; ** — сравнение со II группой; *** — сравнение с III группой; критерий χ^2 .

Таблица 2. Сроки появления альбуминурии у детей с СД1

Группа	Стаж СД1, при котором впервые отмечен повышенный уровень альбуминурии (Ме), годы		
	Альбуминурия от 20 до 199 мг/л	Альбуминурия более 200 мг/л	p
I группа	1,46	1,6	0,4835
II группа	3	3,65	0,0268
III группа	6	6	0,2943
IV группа	8	9	0,4163
Итого	4	6	0,0025

Примечание:

для сравнения между группами использован критерий Краскала–Уоллиса, для сравнение уровней альбуминурии — критерий Колмогорова–Смирнова.

Для уточнения доли пациентов с альбуминурией (табл. 3) внутри исследуемых групп все обследованные были ранжированы на четыре подгруппы: дети, у которых уровень альбуминурии не превышал нормативных значений; пациенты с МАУ; пациенты с протеинурической стадией ДН; пациенты с СД1, у которых выделение альбумина с мочой регистрировалось выше пороговых величин периодически (независимо от лечения иАПФ).

В I группе большинство детей не имели повышенной экскреции альбумина, однако у 8,6 и 1,1% больных отмечены МАУ и протеинурия соответственно ($p < 0,01$). Во II группе ДН в стадии протеинурии не зарегистрирована, соотношение детей в других подгруппах было аналогично таковому в I группе. В III группе при сохранении указанных особенностей доля детей с нормоальбуминурией становится значимо меньше, чем при стаже СД1 до 3 лет (в сравнении с I группой $p < 0,01$) и отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с повышенной экскрецией альбумина. В IV группе указанные выше различия в рассматриваемых подгруппах не выявляются, однако существенно снижается доля детей без альбумину-

рии (31,7%), при увеличении количества больных с МАУ (31,7%, $p = 0,002$) и протеинурией (12,2%, $p = 0,003$) в сравнении с другими группами.

В соответствии с полученными данными установлено, что с увеличением продолжительности СД уменьшается количество больных с нормоальбуминурией и параллельно нарастает доля пациентов с МАУ и протеинурией; при этом в рассматриваемых группах число детей, у которых альбумин в моче появлялся периодически, остается сопоставимым.

Лечение иАПФ проводили детям с альбуминурией во всех группах наблюдения. Препараты (каптоприл или эналаприл) назначали больным с повышенной экскрецией альбумина, но в силу разных обстоятельств назначенную терапию получали не все дети, что позволило в дальнейшем оценить динамику альбуминурии в зависимости от наличия или отсутствия терапии. Экскреция альбумина до начала приема препаратов была сопоставима между лечившимися и нелечившимися пациентами в I и II группах (табл. 4), тогда как при продолжительности СД1 более 5 лет (III и IV группы) значения МАУ были выше у пациентов, которые впоследствии получали терапию иАПФ.

Таблица 3. Количество пациентов с различным уровнем экскреции альбумина с мочой

Группа	Количество больных, n (%)				p
	Альбуминурия < 20 мг/л	МАУ	Протеинурия	Непостоянная альбуминурия	
I (n = 93)	72 (77,4)*	8 (8,6)	1 (1,1)**	12 (12,9)	< 0,001
II (n = 84)	61 (72,6)*	8 (9,5)	–	15 (17,9)	< 0,001
III (n = 122)	73 (59,8)* †	15 (12,3)	7 (5,7)**	27 (22,1)	< 0,001
IV (n = 41)	13 (31,7) ‡	13 (31,7)‡	5 (12,2)†	10 (24,4)	0,179
Значение p (между группами)	<0,001	0,002	0,003	0,368	

Примечание:

* — различия со всеми подгруппами; ** — различия указанных подгрупп с непостоянной альбуминурией; † — различия с I группой; ‡ — различия с I–III группами (критерий χ^2).

Таблица 4. Альбуминурия (Ме) у больных СД1 до начала лечения/мг/л

Группа	Показатели	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I	Количество больных	n = 9 (МАУ 8/протеинурия 1)	n = 14	
	МАУ	39	21,5	0,3044
	Протеинурия	196	–	–
II	Количество больных	n = 16	n = 19	
	МАУ	22,5	22,5	0,9387
	Протеинурия	–	–	–
III	Количество больных	n = 30 (МАУ 25/ПУ 5)	n = 32 (МАУ 28/ПУ 4)	
	МАУ	42,2	20	< 0,001
	Протеинурия	100	101,5	0,1585
IV	Количество больных	n = 20 (МАУ 15/ПУ 5)	n = 18	
	МАУ	74,7	24	0,0001
	Протеинурия	100	–	
Все	Количество больных	n = 75 (МАУ 64/ПУ 11)	n = 83 (МАУ 79/ПУ 4)	
	МАУ	38	21	< 0,001
	Протеинурия	116,5	241,5	0,0653

Примечание:

использован критерий Колмогорова–Смирнова.

Изучена динамика МАУ через 6, 12 мес лечения и после отмены иАПФ (табл. 5). В I и II группах как у пациентов, получавших иАПФ, так и у нелечившихся детей, значимых изменений уровня альбуминурии по этапам наблюдения не зарегистрировано. После отмены терапии анализируемый показатель оставался на сопоставимом с предшествующими исследованиями уровне. Следует отметить, что в этих группах не было существенных различий на каждом из этапов обследования между лечившимися и нелечившимися больными. В III группе на фоне терапии иАПФ отмечено некоторое уменьшение альбуминурии на уровне тенденции ($p = 0,0608$), при этом в динамике значения МАУ стали сопоставимы с таковыми у нелеченых пациентов. В IV группе концентрации альбуминурии, более высокие в начале лечения по сравнению с нелечеными боль-

ными ($p = 0,0001$), значимо уменьшились за 6 и 12 мес терапии иАПФ ($p = 0,0013$); после отмены препаратов значения альбуминурии имели тенденцию к увеличению, без статистической значимости ($p = 0,059$).

В целом у пациентов с МАУ лечение иАПФ в течение 6 мес позволило установить существенное снижение показателей выделяемого альбумина; более выраженный эффект лечения получен через 12 мес терапии ($p < 0,001$). Также у пациентов всех групп отмечено отсутствие стойкого эффекта от лечения, что подтверждается увеличением значений МАУ через 6 мес после отмены иАПФ ($p = 0,0425$).

Представленные данные по пациентам с МАУ не соответствуют данным мета-анализа, опубликованного в 2001 г., в которых наименьшая эффективность лечения иАПФ бы-

Таблица 5. Динамика микроальбуминурии Ме в зависимости от наличия и продолжительности лечения иАПФ, мг/л

Группа (n)	Сроки наблюдения	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I (24, леченые — 8, нелеченые — 14)	1. До лечения	39	21,5	0,3044
	2. Через 6 мес	47,5	20	0,1508
	3. Через 12 мес	25	22	0,2461
	p (1–3)	0,3679	0,7711	
	4. Через 6 мес после лечения	10,5	–	–
	p (2–4)	0,1889	–	–
II (35, леченые — 16, нелеченые — 19)	1. До лечения	22,5	22,5	0,9387
	2. Через 6 мес	18,5	23	0,5655
	3. Через 12 мес	25	30	0,9561
	p (1–3)	0,8187	0,6514	
	4. Через 6 мес после лечения	39	–	–
	p (2–4)	0,5164	–	–
III (55, леченые — 25, нелеченые — 30)	1. До лечения	42,2	20	< 0,001
	2. Через 6 мес	32	26	0,6798
	3. Через 12 мес	25	27	0,8593
	p (1–3)	0,0608	0,2818	
	4. Через 6 мес после лечения	31	–	–
	p (2–4)	0,6703	–	–
IV (33, леченые — 15, нелеченые — 18)	1. До лечения	74,7	24	0,0001
	2. Через 6 мес	31*	30,32	0,8828
	3. Через 12 мес	11,6*	24,9	0,0665
	p (1–3)	0,0013	0,9935	
	4. Через 6 мес после лечения	55,5	–	–
	p (2–4)	0,059	–	–
Все группы (145, леченые — 64, нелеченые — 81)	1. До лечения	38	21	< 0,001
	2. Через 6 мес	31*	23	0,216
	3. Через 12 мес	21*, **	25	0,6086
	p (1–3)	< 0,001	0,8805	
	4. Через 6 мес после лечения	34***	–	–
	p (2–4)	0,0425	–	–

Примечание:

* — сравнение с этапом «до лечения», ** — сравнение с 6 мес лечения, *** — сравнение с 12 мес лечения; использован коэффициент конкордации Кендала. Для сравнения подгрупп «лечение иАПФ» и «без лечения» использован критерий Колмогорова–Смирнова.

ла получена у взрослых больных с низким уровнем альбуминурии [12].

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности лечения иАПФ у детей с МАУ в течение 6 мес и, особенно, в течение 1 года; последующая отмена препарата сопровождается нарастанием концентраций МАУ в ближайшие полгода, что свидетельствует о необходимости более тщательного динамического контроля МАУ и проведении повторных курсов терапии.

Наряду с оценкой динамики МАУ проанализирована эффективность терапии пациентов с протеинурией. Дети лечились более продолжительно, поэтому анализировались четыре этапа наблюдения — 6, 12 мес, более 12 мес (18–24 мес) и после прекращения приема иАПФ (табл. 6). Больные II группы в анализе участия не принимали, так как в этой группе ДН в стадии ПУ не выявлено.

В каждой из анализируемых групп, как и в целом во всех группах, какой-либо значимой динамики показателей не отмечено; незначительное снижение протеинурии на уровне тенденции зарегистрировано в III группе — медиана

протеинурии по этапам обследования составила 100–316–37–33 мг/л. В этой же группе через 12 мес терапии значения протеинурии стали меньше аналогичного показателя у не получавших лечение больных ($p = 0,019$). Через 6 мес после окончания терапии во всех группах, так же, как и у пациентов с МАУ, отмечена тенденция к нарастанию выраженности протеинурии.

В соответствии с полученными результатами можно судить о недостаточной эффективности стандартных схем лечения иАПФ для больных с ДН в стадии протеинурии. По данным других исследователей достигнуть продолжительной ремиссии протеинурии у взрослых больных с СД1 удавалось в результате энергичной антигипертензивной терапии [13]. Неэффективность лечения у наших пациентов может быть обусловлена относительно коротким курсом лечения (в среднем 9–12 мес против 2 лет в указанном исследовании), либо недостаточными субгипотензивными дозами иАПФ для данного контингента больных. Следует также принять во внимание низкую приверженность к терапии детей и их родителей при нормальных показателях артериального давления

Таблица 6. Динамика протеинурии (Ме) в зависимости от наличия и продолжительности лечения иАПФ, мг/л

Группа (n)	Сроки наблюдения	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I (1, леченные — 1, нелеченные — 0)	1. До лечения	196	—	—
	2. Через 6 мес	83	—	—
	3. Через 12 мес	241	—	—
	4. Более 12 мес	98,5	—	—
	p (1–4)	0,3916		
	5. Через 6 мес после лечения	—	—	—
II (9, леченные — 5, нелеченные — 4)	1. До лечения	100	101,5	0,1585
	2. Через 6 мес	316	305	0,9762
	3. Через 12 мес	37	241,5	0,019
	4. Более 12 мес	33	—	—
	p (1–4)	0,1116	0,3679	
	5. Через 6 мес после лечения	439,5	—	—
	p (2–5)	0,2407		
IV (5, леченные — 5, нелеченные — 0)	1. До лечения	100	—	—
	2. Через 6 мес	332	—	—
	3. Через 12 мес	100	—	—
	4. Более 12 мес	166	—	—
	p (1–4)	0,5319		
	5. Через 6 мес после лечения	354	—	—
	p (2–5)	0,8013		
Все группы (15, леченные — 11, нелеченные — 4)	1. До лечения	116,5	241,5	0,0653
	2. Через 6 мес	260	305	0,4353
	3. Через 12 мес	116,5	241,5	0,2668
	4. Более 12 мес	69	—	—
	p (1–4)	0,2407	0,6065	
	5. Через 6 мес после лечения	354	—	—
	p (2–5)	0,6922		

Примечание:

для сравнения между этапами обследования внутри групп использован коэффициент конкордации Кендала.

Сравнение подгрупп «лечение иАПФ» и «без лечения» проведено с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Таблица 7. Количество больных с положительной и отрицательной динамикой альбуминурии при лечении иАПФ

Группа	Положительная динамика	Отрицательная динамика	Без динамики	p
I, n = 9 (100%)	5 (55,6)	4 (44,4)	0*	< 0,001
II, n = 16 (100%)	11 (68,8)	3 (18,8)	2 (12,5)	0,0001
III, n = 30 (100%)	27 (90)*	2 (6,7)	1 (3,3)	< 0,001
IV, n = 20 (100%)	16 (80)	3 (15)	1 (5)	< 0,001
Все группы, n = 75 (100%)	59 (78,7)*	12 (16)	4 (5,3)	< 0,001

Примечание:

* — различия с подгруппами «отрицательная динамика» и «без динамики»; ** — различия подгруппы «без динамики» с другими подгруппами. Использован критерий χ^2 .

(повышенное артериальное давление отмечено лишь у 3 пациентов с протеинурией из III группы и у 3 из IV группы).

Результаты представленного анализа свидетельствуют об эффективности 6-месячного курса терапии иАПФ при доклинических стадиях ДН, подтверждают необратимость прогрессирования нефропатии при исходно высоком уровне экскреции альбумина с мочой (независимо от стажа болезни), и определяют необходимость раннего начала терапии иАПФ для достижения положительного результата.

Сравнение количества больных с разным ответом на лечение (положительная или отрицательная динамика альбуминурии, либо без динамики) показало, что положительный результат значимо чаще выявлялся у детей III группы, а также в общей когорте больных (табл. 7).

Следовательно, без учета уровня альбуминурии, положительный результат лечения достигнут у 78,7% больных (55,6–90% по группам). Эффекта от лечения не отмечено у 21,3% детей. Таким образом, выполненное исследование позволило представить данные по частоте и выраженности альбуминурии, как раннего маркера ДН, а также оценить эффективность терапии иАПФ с учетом продолжительности курса лечения, уровня экскреции альбумина с мочой у детей и подростков с СД1 за период 9-летнего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота диагноза ДН (в соответствии с принятыми критериями) составила 15,4% у детей и подростков с СД1 независимо от продолжительности болезни; при этом у 8,5% больных ДН диагностирована при стаже заболевания менее 3 лет; при стаже заболевания более 10 лет доли пациентов с нормальным и повышенным уровнем альбуминурии были сопоставимыми.

В когорте наблюдаемых больных наибольшая вероятность появления МАУ приходится на 4–5-й годы после начала СД, протеинурия манифестировала в среднем через 6 лет болезни.

Терапия иАПФ в течение 6 мес эффективна у детей с МАУ, более выраженный эффект получен при продолжении лечения в течение 1 года, через 6 мес после отмены препарата альбуминурия вновь нарастает; у больных с протеинурией лечение иАПФ в субгипотензивных дозах было менее эффективным.

Результаты представленного анализа свидетельствуют о положительном результате лечения у 78,7% больных (55,6–90% по группам) и отсутствии эффекта у 21,3% детей с ДН независимо от длительности заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis of the stage of incipient nephropathy // *Diabetes*. — 1983. — V. 32. — P. 64–78.
2. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А. Поражение почек при СД: диагностика, профилактика и лечение // *Сахарный диабет*. — 2003. — № 1. — С. 23–28.
3. Moore T.H.M., Shield J.P.H. Microalbuminuria in adolescents and children with insulin dependent diabetes: the MIDAC study // *Arch. Dis. Child*. — 2000. — V. 83. — P. 239–243.
4. Holl R.W., Grabert M., Thon A., Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 1555–1560.
5. Magensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // *Lancet*. — 1995. — V. 346. — P. 1080–1084.
6. Папаян А.В., Щуцкая Ж.В. Современные методы профилактики прогрессирования диабетической нефроангиопатии в детском возрасте // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1998. — № 4. — С. 34–38.
7. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H. et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes // *Engl. J. Med*. — 2003. — V. 348, № 23. — P. 2285–2293.
8. Bakker A.J. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 307–313.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — С. 582.
10. Drummond K.N., Kramer M.S., Suissa S. et al. Effects of Duration and Age at Onset of Type 1 Diabetes on Preclinical Manifestations of Nephropathy // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 52, № 7. — P. 1818–1824.
11. Vasovic O., Zamaklar M., Lalic K. et al. Relationship between low glomerular filtration rate, hypertension, and microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus // *Vojnosanit Pregl*. — 2005. — V. 62, № 5. — P. 349–355.
12. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data // *Ann. Intern. Med*. — 2001. — V. 134, № 5. — P. 370–379.
13. Hovind P., Rossing L., Tarnow H. et al. Remission of Nephrotic-Range Albuminuria in Type 1 Diabetic Patients // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24. — P. 1972–1977.