

# Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на показатели липидного обмена при диабетической нефропатии у детей и подростков

**А.А. Нурбекова**

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, эндокринологическое отделение ГKB № 7, г. Алматы, Республика Казахстан

## Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on lipid metabolism in children and adolescents with diabetic nephropathy

**A.A. Nurbekova**

*Ключевые слова: диабетическая нефропатия, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, липиды, сахарный диабет 1 типа.*

Целью работы было изучение влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприла) на показатели липидного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетической нефропатией 3-й стадии (по Mogensen, 1983). Наблюдали 35 больных 10–19 лет с продолжительностью диабета от 3 до 14 лет, у которых выявлена микроальбуминурия. Больные получали интенсифицированную инсулинотерапию препаратами генно-инженерных инсулинов.

Установлено достоверное снижение уровня общего холестерина, атерогенных фракций липидов низкой плотности, повышение фракции липидов высокой плотности, а также ликвидация микроальбуминурии у 15 из 21 больного после 4-недельного применения лизиноприла. Однако сохранение липидных нарушений по сравнению со здоровыми детьми, а у части детей – микроальбуминурии требует более длительного использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

The aim of investigation was study of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (lisinopril) on lipid metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus complicated with diabetic nephropathy 3 stage (Mogensen, 1983). We observed 35 microalbuminuric patients aged from 10 to 19 years old with 3–14 years diabetes duration. They had been treated with human recombinant insulin. Blood levels of total cholesterol and low density lipoproteins decreased significantly, high density lipoproteins increased and microalbuminuria have been reduced after 4 weeks of treatment with lisinopril. However remained dyslipidemia and microalbuminuria require more long administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Наиболее тяжелым сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) 1 типа является диабетическая нефропатия (ДН), частота которой растет по мере увеличения давности диабета [8, 10]. В литературе появляются сообщения, что ранние стадии ДН могут начинаться уже в детском возрасте и только вмешательство в доклиническую стадию тормозит прогрессирование болезни [3]. В более поздние стадии ДН эффективность лечебных мероприятий резко снижается и не предупреждает развитие терминальной хронической почечной недостаточности [6].

С учетом ключевой роли ангиотензина II (АII) в формировании ДН основу современной нефропротективной стратегии составляют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Снижение

синтеза АII обеспечивает многогранное действие иАПФ: снижение системного и внутриклубочкового давления, уменьшение микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии. К долгосрочным почечным эффектам иАПФ относятся уменьшение пролиферации мезангиальных клеток и роста матрикса, торможение фиброза в клубочковой и канальцевой зонах вследствие ингибирования действия цитокинов, факторов роста [11]. Положительное вазодилатирующее действие иАПФ также опосредуется увеличением продукции брадикинина, ангиотензина [1–7], усиливающих натрийурез, высвобождение оксида азота и простаглицина [5]. иАПФ прямо или косвенно снижают образование биологически активных веществ, обладающих вазоконстрикторным, протромбогенным действием: АII, АIII, АIV, эндотели-

на-1, норадреналина, тромбоксана А<sub>2</sub> и др. [5, 11]. Недостаточно ясным остается вопрос о влиянии иАПФ на липидный обмен у больных СД 1 типа. В клинических исследованиях у больных с ДН указывается лишь на отсутствие отрицательного воздействия их на липидный обмен [3, 6]. Вместе с тем липидные нарушения являются одним из ведущих и ранних факторов, способствующих развитию и прогрессированию ДН.

**Целью** работы было изучение влияния одного из представителей иАПФ – лизиноприла («Диротон» фирмы «Гедеон Рихтер») – на состояние липидного обмена у детей, страдающих СД 1 типа и ДН.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 35 больных в возрасте от 10 до 19 лет с СД 1 типа и ДН. Давность заболевания диабетом была у 5 – до 5 лет, у 30 – 6–10 лет. Все больные получали интенсифицированную инсулинотерапию (ИИТ) препаратами генно-инженерных инсулинов. Диагноз диабетической нефропатии ставился на основании выявления МАУ. МАУ исследовали трижды с помощью диагностических полосок «Micral-test» («Roche») в утренней порции мочи, в суточной моче – с помощью реактивов («Roche») на анализаторе «Spectrum Abbot» (США). Результат считали положительным при выявлении МАУ не менее 2 раз из 3 исследований, проведенных в течение 3 месяцев, при определении суточной экскреции – более 30 мг/сут. При исследовании функции почек скорость клубочковой фильтрации (по клиренсу эндогенного креатинина), уровни креатинина, мочевины, электролитов крови были в пределах нормы. Больные с воспалительными заболеваниями почек и артериальной гипертензией в анализ не включались. Уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) определяли колориметрическим методом на фотометре 5010 (Германия). Концентрацию общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) определяли на автоматическом анализаторе «Spectrum Abbot» (США). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по общепринятой формуле. Контролем служили 30 практически здоровых детей в возрасте 4–15 лет.

### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей липидного обмена прослежена в 2 группах больных с СД 1 типа и ДН путем исследований, проведенных до и после 4-недельной терапии. В 1-ю группу отнесен 21 больной (12–19 лет) с МАУ, получавшие диротон в дозе 2,5–5 мг/сут. Контролем служили 13 больных 2-й группы (10–14 лет) с МАУ, не получавшие в этот период иАПФ. Давность заболевания диабетом в этих группах была соответственно  $5,8 \pm 1,1$  и  $4,2 \pm 0,95$  года. Побочных эффектов от лечения данным препаратом нами не отмечено. Исследования липидов проведены через 1–2 недели после поступления детей

Таблица

### Влияние диротона на липидный профиль крови у детей с СД 1 типа и МАУ

Липиды, ммоль/л	Лечение диротоном (иАПФ)		Без иАПФ		Здоровые
	До лечения	Через 4 нед.	До лечения	Через 4 нед.	
ХС	$5,26 \pm 0,22^*$	$4,61 \pm 0,19^{**}$	$4,88 \pm 0,31^*$	$4,51 \pm 0,22^*$	$4,11 \pm 0,18$
ТГ	$1,29 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,21$	$1,28 \pm 0,26$	$1,22 \pm 0,24$	$1,01 \pm 0,12$
ХС ЛНП	$3,75 \pm 0,28^*$	$2,60 \pm 0,23^{**}$	$3,34 \pm 0,30^*$	$3,19 \pm 0,25^*$	$1,99 \pm 0,17$
ХС ЛВП	$1,16 \pm 0,06^*$	$1,39 \pm 0,08^{**}$	$1,29 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,09$	$1,45 \pm 0,08$

Примечание. \* – достоверное отличие между больными и здоровыми; \*\* – достоверное отличие между больными до и после лечения.

в стационар при достижении удовлетворительного гликемического контроля. Уровень гликемического контроля в обследованных группах больных был близким (HbA<sub>1c</sub>  $9,1 \pm 0,35$  и  $8,9 \pm 0,23\%$ ).

У больных 1-й группы с МАУ выявлено повышение в плазме крови уровня общего ХС и ХС ЛНП и снижение ХС ЛВП (табл.). При обследовании через 4 недели на фоне лечения диротоном отметили достоверное снижение ХС, его атерогенной фракции (ХС ЛНП), повышение антиатерогенной фракции (ХС ЛВП). Однако по сравнению с контролем уровни ХС и ХС ЛНП в крови оставались еще достоверно повышенными. На фоне лечения диротоном МАУ исчезла у 15 из 21 больного. Таким образом, при лечении ИИТ в комбинации с диротоном у детей с ДН произошло улучшение показателей липидного обмена параллельно с антипротеинурическим эффектом. Далее лечение иАПФ продолжено в связи с сохранением патологических изменений в липидном спектре крови и у части детей – персистирующей МАУ.

Во 2-й группе больных также наблюдали, хотя и менее выраженные, чем в первой, гиперхолестеринемию и повышение уровня ХС ЛНП. На фоне проводимой ИИТ без иАПФ заметной динамики в липидном спектре крови не отмечалось, через 4 недели сохранялись достоверно повышенными уровни ХС и ХС ЛНП (табл.). В связи с сохранением липидных нарушений и персистированием МАУ всем больным 2-й группы был назначен диротон.

Таким образом, полученные результаты лечения в данной группе указывают на возможное влияние диротона на липидный спектр крови у больных СД 1 типа. Оно, вероятно, связано с его антипротеинурическим эффектом, но на основании некоторых экспериментальных работ не исключается и прямой антиатерогенный эффект иАПФ [5]. Нельзя исключить также, что благоприятное действие диротона на липиды опосредовано гемодинамическими эффектами, так как у больных после лечения отмечено восстановление функционального почечного резерва.

В литературе имеются лишь отдельные сообщения о липидкорректирующем действии иАПФ у больных с эссенциальной гипертензией [4]. Сведений о влиянии диротона на липидные нарушения при СД 1 типа с начальной стадией ДН мы не встретили.

В последние годы к нефропротективным препаратам относят блокаторы рецепторов АП (БРА) и статины [2, 7]. Однако для исключения полипрагмазии липидснижающие препараты (статины), по мнению большинства исследователей, назначаются только при выраженных липидных нарушениях, не поддающихся другим видам терапии [6, 10]. БРА назначаются в случаях

развития побочных явлений (кашель, ангионевротический отек и др.) при длительном использовании иАПФ, больше у взрослых [7]. Широкое использование БРА и статинов ограничено ввиду их высокой стоимости. Сравнительное изучение фозиноприла и эпросартана у больных с СД 2 типа показало, что оба препарата вызывают снижение МАУ, но эпросартан, не обладая липид-корректирующим эффектом, уступал фозиноприлу [9].

Выявленное нами положительное действие диуретона на липидный профиль у больных ДН является еще одним доказательством преимуществ иАПФ, «золотого стандарта» в нефропротективной терапии, и показывает возможность их применения на ранних стадиях диабетического поражения почек.

### Выводы

1. У детей и подростков с СД 1 типа, осложненным ДН 3-й стадии (стадия МАУ), выявляются гиперлипидемии с повышением уровня общего ХС, ХС ЛПН, снижением фракции ХС ЛВП.

2. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии назначение иАПФ – лизиноприла – оказывает антипротеинурический и липидкорректирующий эффект.

### Литература

1. Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Галиева А.Ж. Состояние

функционального почечного резерва у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом. *Здоровье и болезнь* 2000; 2: 12–14.

2. Жанузиков М.А. Новые перспективы в лечении диабетической нефропатии. Блокатор рецепторов ангиотензина II телветен (эпросартан). *Фарм. бюллетень* 2004; 3: 6–8.

3. Касаткина Э.Л. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Медицина, 1996: 239.

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Морылева О.Н. и соавт. Фозинорм при лечении эссенциальной гипертонической болезни метаболическим синдромом. *Тер. архив* 1997; 8: 10–13.

5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: Информатик, 1999: 253.

6. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В. и соавт. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. *Методические указания*. М., 2004: 59.

7. Anel R, Zeng L, Akyu S, et al. Simvastatin modulates angiotensin II signaling in diabetic milieu. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18 (Suppl.); 4: 50–51.

8. Breyer I.A. Diabetic nephropathy. *Нефрологический семинар*. Сб. трудов 3-го ежегодного СПб. нефрол. семинара. СПб.: ТНА, 1995: 280–285.

9. Crescenzi G, Derosa G, Mugellini A. et al. Fosinopril vs eprosartan in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl. 1); 1131: A 365.

10. Mogensen C.E. Disease development and treatment strategies based on pathophysiology and clinical trials. *Diabetic nephropathy*. Ed. C.E. Mogensen. 2000: 99–121.

11. Zatz R. Pathophysiology of diabetic nephropathy. In: *Diabetic nephropathy*. Ed. C.E. Mogensen. 2000: 69–97.

## Первый опыт использования мофетила микофенолата в лечении гломерулонефрита у детей

**Л.С. Приходина, В.В. Длин, О.Ю. Турпитко, О.В. Катыева, Т.В. Лепева, Е.Г. Агапов, Т.А. Никишина, М.С. Игнатова**  
МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, г. Москва

## First experience of using mycophenolate mofetil in treatment of glomerulonephritis in children

**L.S. Prikhodina, V.V. Dlin, O.Y. Turpitko, O.V. Katysheva, T.V. Lepaeva, E.G. Agapov, T.A. Nikishina, M.S. Ignatova**

*Ключевые слова:* мофетила микофенолат, иммуносупрессия, гломерулонефрит, нефротический синдром, дети.

Проведено исследование оценки эффективности иммуносупрессанта – мофетила микофенолата (ММФ) у 6 детей с гломерулонефритом. У всех детей отмечен выраженный антипротеинурический эффект (на 77% от исходного уровня) на фоне 12-месячного курса терапии ММФ. У 1 пациента с фокально-сегментарным

*Адрес для переписки:* 125412, г. Москва, ул. Галдомская, д.2. ФГУМНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Приходина Лариса Серафимовна

*Телефон:* (495) 483-21-83, (495) 483-36-53. Приходина Л.С., Длин В.В.

*E-mail:* prikhodina@aport2000.ru