

© Е.В. Плотникова, М.А. Борисова, Е.Г. Белова

ФГБУ ДКДЦ «Национальный медико-хирургический Центр»
им. Н.И. Пирогова

г. Москва, Россия

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Проведена комплексная клинико-лабораторная и функциональная оценка эффективности лечебной помощи детям и подросткам с гиперлипидемией при стероидрезистентном нефротическом синдроме. Сравнивались показатели липидного обмена в двух группах детей (по 14 человек), одна из которых получала дополнительно к основной терапии омега-3 триглицериды (соотношение эйкозапентаеновой кислоты/ докозагексаеновая кислота=1,2/1). По данным исследования на фоне проводимой стандартной терапии в сочетании с дополнительным приемом омега-3 триглицеридов в течение 6 месяцев происходит достоверное гипохолестеринемическое, антиатерогенное, гипотриглицеридемическое действие.

Ключевые слова дети, стероидрезистентный нефротический синдром, гиперлипидемия, омега-3 жирные кислоты, лечение.

© E.V. Plotnikova, M.A. Borisova, E.G. Belova

National Medical-Surgical Center named after N.N. Pirogov

Moscow, Russia

DISORDERS OF LIPID METABOLISM AND ITS CORRECTION IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Abstract. We carried out a complex clinical-laboratory and functional evaluation of the effectiveness of medical care of children and adolescents with hyperlipemia against the background of steroid-resistant nephrotic syndrome. The indices of lipid metabolism were compared in two groups of children (14 patients in each), one of which received omega-3 triglycerides (eicosapentaenoic acid / docosahexaenoic acid = 1.2 / 1) in addition to the primary therapy. According to the study against the background of standard therapy in combination with the use of omega-3 triglycerides for 6 months there was a significant cholesterol-lowering, anti-atherogenic, hypo-triglyceridemia action.

Keywords: steroid-resistant nephrotic syndrome, hyperlipidemia, omega-3 fatty acids, treatment.

На сегодняшний день в нефрологии хорошо известны классические признаки гломерулонефрита со стероидрезистентным нефротическим синдромом, разработаны протоколы лечения [1,4]. Вместе с тем, увеличивается число пациентов с прогрессирующим течением заболевания, которые остаются резистентными к проводимой терапии [1,4]. Остаются

актуальными не только клинические вопросы, такие, как следует предупредить рецидивы болезни, но и каким путем улучшить качество жизни путем повышения эффективности лечения и социальной адаптации пациентов. Как известно, гиперлипидемия ускоряет прогрессирование заболеваний почек, способствует склерозу в мезангии, стимулирует образование провоспалительных цитокинов. Экспериментальные и клинические исследования показали пагубное влияние гиперлипидемии на прогрессирование хронических болезней почек [6,7].

Целью исследования явилась комплексная клиничко-лабораторная оценка эффективности лечебной помощи детям и подросткам с гиперлипидемией при стероидрезистентном нефротическом синдроме при добавлении к терапии омега-3 триглицеридов (ω -3 ТГ).

Материалы и методы. Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения 30 детей в возрасте от 7 лет 9 месяцев до 17 лет 11 месяцев, средний возраст $13,4 \pm 0,94$ года. Все дети находились на обследовании и лечении в 2009-2013 гг. в отделении наследственных и приобретенных болезней почек ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. Детям с гормонорезистентным вариантом нефротической формы гломерулонефрита, проведено дополнительное обследование биологических жидкостей на выявление дислипидемии. Для оценки липидного профиля ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы «HUMAN» (Германия) проводились исследования показателей: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Методом газовой хроматографии с масс детектированием и ионизацией электронным ударом на анализаторах в Российском Государственном Медицинском Университете им. Н.И. Пирогова (РГМУ) (кафедра клинической лабораторной диагностики) определен уровень

полиненасыщенных жирных кислот ω -3 (Agilent 6850/5375, Shimadzu GS 17A/GSMS-QP 5050).

В наших исследованиях показаниями для назначения ω -3 ТГ было выявление стероидрезистентности и нарушений показателей липидного обмена по данным биохимического анализа крови в виде повышения уровня ЛПНП и ТГ, а также снижение индекса ω -3 ЖК.

Было выделено 2 группы детей. 1-я (группа сравнения) – 15 детей детей с гломерулонефритом со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) находились на стандартной терапии. Терапия СРНС проводилась по общепринятой схеме, включала прием иммунодепрессантов: циклоспорин А, майфортик, селлсепт, програф. В активный период заболевания все больные получали патогенетическое лечение (режим, диета, иммуносупрессивные препараты и иммунодепрессантные препараты, дезагреганты и антикоагулянты). При наличии показаний назначались антигистаминные препараты. Если отмечались выраженные экстраренальные проявления гломерулонефрита, то проводилась инфузионная терапия.

В лечении второй группы (группа наблюдения) у 15 детей, помимо традиционных средств, использовался препарат ω -3 ТГ в дозе 1,0 г утром на протяжении 6 месяцев (1 месяц в отделении в стационаре и 5 месяцев амбулаторно). Данная терапия проводилась с учетом рекомендаций в случае наличия медицинских показаний по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»)[5]. Спустя 6 месяцев лечения проводилось обследование в отделении.

Статистическая обработка материалов проводилась методами математической статистики на персональном компьютере при помощи программы «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel». Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. При отличии от нормального распределения признаков использовались непараметрические статистические методы: оценка различий

двух несвязанных групп проводилась с использованием критерия Манна - Уитни. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при значении $p < 0,05$.

Сравнивалась динамика показателей липидного обмена (ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), протеинурии, индекса ω -3 ЖК до и после лечения в группах наблюдения. Уровень данных показателей до лечения в группах со стандартной терапией и с использованием препаратов ω -3 ТГ достоверно не отличался друг от друга ($p > 0,05$).

Результаты исследований. В ходе наблюдения выбыло из исследования 2 детей, по одному из 1-й и из 2-й группы, таким образом, численность групп составила по 14 детей. Исходный уровень ТГ, общего белка крови и альбуминов, ХС, ЛПНП и ЛПВП, протеинурии, индекса полиненасыщенных омега-3 жирных кислот (индекс ω -3 ЖК) не отличался по группам наблюдения.

В дальнейшем, добавление к иммуносупрессивной терапии на протяжении 6 месяцев препарата ω -3 ТГ 14 детям (группа 2) со СРНС и гиперлипидемией в течение 6 месяцев привело к значительному снижению уровня ЛПНП с $4,58 \pm 0,61$ до $2,99 \pm 0,45$ ммоль/л ($p=0,03$), ТГ – с $3,77 \pm 0,54$ до $1,74 \pm 0,22$ ммоль/л ($p=0,006$), уменьшению протеинурии с $2,48 \pm 1,18$ до $0,53 \pm 0,22$ г/сутки ($p=0,04$). Выявлено повышение уровня индекса ω -3 ЖК при СРНС при лечении с включением препарата ω -3 ТГ (до лечения $2,85\% \pm 0,36$, через 6 месяцев лечения – $11,8\% \pm 2,06$, $p=0,02$).

В группе сравнения (лечение без добавления ω -3 ТГ) наблюдается тенденция к снижению уровней ЛПНП (до терапии $4,87 \pm 0,64$ ммоль/л, после лечения – $3,86 \pm 0,56$ ммоль/л, $p=0,45$) и ТГ (с $3,61 \pm 0,95$ ммоль/л до $2,54 \pm 0,51$ ммоль/л, $p=0,27$). Уровень индекса ω -3 ЖК повысился незначительно, с $2,7\% \pm 0,17$ до $4,15\% \pm 0,45$ ($p=0,33$).

В группе сравнения (1-я группа) уменьшение протеинурии достигало достоверных различий (до терапии $2,39 \pm 1,09$ г/сутки, после – $0,77 \pm 0,26$ г/сутки, $p=0,04$). Ещё более значительным было уменьшение протеинурии в

группе наблюдения (группа 2). Уровень протеинурии до терапии составил $2,48 \pm 1,18$ г/сутки, после терапии – $0,53 \pm 0,22$ г/сутки ($p=0,04$). Очевидно, это связано с ренопротективными эффектами ω -3 ЖК, выражающимися в снижении гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [2].

Таким образом, при комплексном лечении стероидрезистентного нефротического синдрома с включением в схему ω -3 ТГ наблюдается уменьшение концентрации триглицеридов, ЛПНП и увеличение индекса ω -3 ЖК. Снижение уровня триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности в плазме крови происходит, очевидно, за счет снижения под воздействием ω -3 ЖК синтеза ТГ и аполипопротеина в печени, повышения интенсивности удаления из кровотока ЛПНП как печенью, так и периферическими тканями, и увеличения экскреции с кишечным содержимым желчных кислот – продуктов катаболизма ХС. Также возможными механизмами гипотриглицеридемического действия могут быть снижение (более чем на 50%) синтеза хиломикронов в кишечнике, облегчение контакта ненасыщенных хиломикронов с липопротеинлипазой, снижение синтеза триглицеридов в печени [2].

Выводы.

Для прогнозирования течения и контроля лечения стероидрезистентного нефротического синдрома в сочетании с гиполипидемической терапией, помимо определения фильтрационной функции почек, уровней протеинурии в динамике, рекомендуется исследование уровней триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности, индекса омега-3 жирных кислот через 6 месяцев от начала терапии.

У детей со СРНС рекомендуется определять длительность дислипидемии с целью своевременной коррекционной терапии.

Установлено гипохолестеринемическое, гипотриглицеридемическое, антиатерогенное действие на фоне дополнительного приема омега-3 триглицеридов.

Список литературы:

1. *Игнатова М.С.* Детская нефрология / М.С. Игнатова. – М.: МИА, 2011. – С. 263–296.
2. *Кулина Е.В.* Роль Омега-3 жирных кислот при прогрессирующих заболеваниях почек / Е.В. Кулина и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 4. – С. 81–86.
3. *Кулина Е.В.* Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении прогрессирующих заболеваний почек / Е.В. Кулина // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 67–71.
4. *Малкоч А.В.* Гиперлипидемия как фактор прогрессирования хронических гломерулонефритов и принципы ее коррекции / А.В. Малкоч, Н.Н. Хасабов // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С. 19–21.
5. Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – 6724 с.
6. *Banaszak B.* The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome / B. Banaszak, P. Banaszak // J. Pediatr. Nephrol. – 2012. – № 27(6). – С. 927–932.
7. *Kwan B., Kronenberg F., Beddhu S. et al.* Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease / B.C. Kwan // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – №18 – С. 1246.

References

1. *Ignatova M.S.* Detskaya nefrologiya [Child nephrology]. Moscow: MIA, 2011. pp. 263–296.
2. *Kulina E.V.* Rol' Omega-3 zhirnykh kislot pri progressiruyushchikh zabolevaniyakh pochek [Role of Omega-3 fatty acids in progressive kidney diseases]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2012, vol. 57, no. 4, pp. 81–86.
3. *Kulina E.V.* Rol' omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v lechenii progressiruyushchikh zabolevaniy pochek [Role of Omega-3 poly-saturated fatty acids in treatment of progressive kidney diseases]. *Klinicheskaya nefrologiya*, 2011, no. 6, pp. 67–71.
4. *Malkoch A.V.* Giperlipidemiya kak faktor progressirovaniya khronicheskikh glomerulonefritov i printsipy ee korrektsii / A.V. Malkoch, N.N. Khasabov [Hyperlipemia as the factor of chronic glomerulonephritis progression and the principles of its correction]. *Lechashchiy vrach*, 2008, no. 7, pp. 19–21.
5. *Sobranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federatsii* [Collection of laws of the Russian Federation]. 2011, no. 48. 6724 p.

6. *Banaszak B.* The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome / B. Banaszak, P. Banaszak. *J Pediatr Nephrol*, 2012, no. 27(6), pp. 927–932.

7. *Kwan B., Kronenberg F., Beddhu S. et al.* Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, no. 18, p. 1246.

Плотникова Елена Викторовна – заведующая отделением динамического наблюдения за детьми ДКДЦ «Национальный медико-хирургический Центр» им. Н.Н. Пирогова, e-mail: plotnikova-elena-v@mail.ru, телефон 8-499-973-35-67

Борисова Марина Анатольевна – доктор медицинских наук, член-корреспондент Международной Академии общественных наук; член союза педиатров России. Главный врач ДКДЦ «Национальный медико-хирургический Центр» им. Н.Н. Пирогова, e-mail: dkdc1@yandex.ru, телефон 8-499-973-35-67

Белова Елена Геннадьевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ДКДЦ «Национальный медико-хирургический Центр» им. Н.Н. Пирогова, e-mail: dkdc@dkdc.ru
Телефон 8-499-973-35-67

ФГБУ Детский консультативно-диагностический центр «Национальный медико-хирургический Центр» им. Н.Н. Пирогова [127473, Россия, Москва, Делегатская ул., 9А](https://www.dkdc.ru) e-mail: dkdc1@yandex.ru, dkdc@dkdc.ru
т.8-499-973-35-67

Plotnikova Elena Viktorovna – head of the department of dynamic monitoring of children, National Medical-Surgical Centre named after N.N. Pirogov; e-mail: plotnikova-elena-v@mail.ru, phone: 8-499-973-35-67

Borisova Marina Anatolyevna – Doctor of Medical Science, corresponding member of the International Academy of Social Sciences, member of the Union of pediatricians of Russia, chief doctor of the National Medical-Surgical Centre named after N.N. Pirogov; e-mail: dkdc1@yandex.ru, phone: 8-499-973-35-67

Belova Elena Gennadyevna – Candidate of Medical Science, deputy chief doctor for clinical-expert work, National Medical-Surgical Centre named after N.N. Pirogov; e-mail: dkdc@dkdc.ru, phone: 8-499-973-35-67

Federal State Budgetary Institution Child Consultative - Diagnostic Centre “National Medical-Surgical Centre” named after N.N. Pirogov, 127473, Russia, Moscow, 9A Delegatskaya str., e-mail: dkdc1@yandex.ru, dkdc@dkdc.ru, phone: 8-499-973-35-67

