

© Р.Х.Умаров, К.З.Яхьяева, Ф.Х.Иноятлова, 2008
УДК 616.611-002+616.61-008.6]-053.2:612.123-008.9-08

Р.Х. Умаров¹, К.З. Яхьяева¹, Ф.Х. Иноятлова²

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

R.Kh. Umarov, K.Z. Yakhyayeva, F.Kh. Inoyatova

THE INFLUENCE OF OMAKOR ON THE INDICES OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN HAVING GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHRITIC SYNDROME

¹Кафедра детских болезней, неонатологии и медицинской генетики Ташкентской медицинской академии, ²кафедра биоорганической и биологической химии Ташкентской медицинской академии, Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ была оценка действия омакора на показатели липидного обмена у детей с нефротической формой (НФ) хронического гломерулонефрита (ХГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 62 больных детей (34 мальчика и 28 девочек) с НФ ХГН, средний возраст – $11,6 \pm 0,17$ года, давность заболевания – $4,31 \pm 0,31$ года. У 13 детей были нарушения функции почек. 38 больных 1-й группы получали стандартную терапию; 24 больных 2-й группы на фоне стандартной терапии принимали омакор по 1 капсуле 1 раз в день (утром, после еды) в течение 15 дней. Показатели липидного спектра оценивали на биохимическом автоанализаторе «Daytona» фирмы Randox. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При включении омакора в комплекс стандартной терапии содержание общего холестерина (ОХС) у детей с сохранной и нарушенной функцией почек по сравнению с исходными значениями достоверно уменьшилось соответственно в 1,2 и 1,4 раза, триглицеридов (ТГ) – в 1,24 и 1,23 раза, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – в 1,32 и 1,64 раза. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) имел тенденцию к снижению, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – к повышению. Такие изменения в липидном спектре сыворотки крови больных способствовали снижению коэффициента атерогенности до $3,26 \pm 0,15$ и $3,29 \pm 0,83$. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Стандартная терапия НФ ХГН не оказывает существенного влияния на дислипотедемию. Включение в стандартную терапию омакора способствовало достоверному снижению уровня ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП и, как следствие, коэффициента атерогенности.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, нефротический синдром, омакор, липидный обмен.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess effects of Omakor on the indices of lipid metabolism in children having glomerulonephritis with nephritic form (NF) of chronic glomerulonephritis (CGN). **PATIENTS AND METHODS.** Examinations were performed on 62 sick children (34 boys and 28 girls) with NF CGN, mean age $11,6 \pm 0,17$ years, prescription of the disease $4,31 \pm 0,31$ years. In 13 children there were impaired functions of the kidneys. In the first group 38 children were given standard therapy; 24 children of the second group were given Omakor 1 capsule a day (in the morning after meal) during 15 days against the background of standard therapy. Indicators of the lipid specter were estimated with a biochemical autoanalyzer «Daytona» from Randox. **RESULTS.** Inclusion of Omakor in the complex of standard therapy resulted in a reliable decrease of total cholecterol (TCS) in children with the saved and impaired function of kidneys as compared with the initial values the 1.2 and 1.4 times respectively, triglyceride (TG) – 1.24 and 1.23 times, cholesterol of lipoproteins of low density (CS-LPLD) – 1.32 and 1.64 times. The level of cholesterol of very low density lipoproteins (CS VLDL) had a tendency to decrease, cholesterol of high density lipoproteins (CS HDL) to increase. Such alterations in the patients' lipid specter of blood serum promoted decreased coefficient of atherogenicity to $3,26 \pm 0,15$ and $3,29 \pm 0,83$. **CONCLUSION.** Standard therapy NF CGN fails to substantially influence on dyslipoproteidemia. Inclusion of Omakor in the standard therapy promoted a reliably decreased levels of TG, TCS, CS-VLDL and CS-HDL, and as a consequence, atherogeneity coefficient.

Key words: chronic glomerulonephritis, children, nephritic syndrome, Omakor, lipid metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Среди приобретенных заболеваний почек у детей гломерулонефрит (ГН) занимает второе место после инфекции мочевыводящих путей. Он служит

ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН). Наиболее распространенной формой ГН является нефротический синдром (НС) [1], который значительно снижает адаптационные возможности организма детей [2].

В последние годы прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) рассматривается с

Яхьяева К.З. Ташкент, Узбекистан, Ташкентская медицинская академия, тел: +998-98-301-68-88, факс: 8-10-99871-148-10-35, E-mail: komola26@mail.ru

позиции воздействия комплекса модифицируемых и немодифицируемых факторов, среди которых особое внимание уделяется высокой активности заболевания, системной и интрагломерулярной гипертензии, гиперфилтрации, гиперлипидемии, протеинурии, тубулоинтерстициальному склерозу [3-5]. Гиперкоагуляция и выраженная липидемия, как проявления НС, создают реальные предпосылки для развития гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности [6], что обуславливает необходимость поиска эффективных способов коррекции этих сдвигов. В этом плане перспективным является препарат омакора (Solvay Pharma), гиполипидемическое действие которого обусловлено задержкой синтеза липопротеидов очень низкой плотности и усилением их окисления в пероксисомах. В его состав входят омега-3, докозагексаеновая и эйкозапентоевая кислоты, витамин Е. Другим преимуществом омакора является его способность влиять на агрегационную активность тромбоцитов путем снижения уровня тромбоксана A_2 [7,8].

В литературе мы не встретили сообщений о применении омакора у больных с нефротической формой (НФ) ХГН, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 62 ребенка (34 мальчика и 28 девочек) с НФ ХГН. Средний возраст больных – 11,6 $\pm$ 0,17 года, Давность заболевания – 4,31 $\pm$ 0,31 года. У 72% обследованных рецидив заболевания был спровоцирован инфекцией, у 16% – снижением дозы гормона или изменением схемы лечения, у 4% причинно-значимый фактор выявить не удалось. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами полного клинико-лабораторного обследования, проведенного в условиях детского нефрологического отделения 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. У 49 детей функция почек была сохранена, у 13 отмечалось ее нарушение. Обострение заболевания диагностировали при суточной протеинурии более 4 мг/м². У 80,6% обследованных отеки были умеренными, у 12 детей наблюдалась анасарка. Гипоальбуминемия и гиперлипидемия имели место у всех больных, у 50% отмечалась гепатомегалия различной степени выраженности. С учетом выраженности клинико-лабораторных показателей больные были распределены следующим образом: с тяжелым течением – 19 (30,6%), среднетяжелым – 43 (69,4%).

Всем больным проводилась стандартная патогенетическая терапия, включающая глюкокортико-

стероиды, гепарин, курантил, диуретики и другие симптоматические средства. При часто рецидивирующих вариантах течения дополнительно назначали цитостатические препараты в общепринятых дозах. Для оценки эффективности омакора больные были разделены на 2 сопоставимые группы: 38 больных 1-й группы получали стандартную терапию; 24 пациента 2-й группы на фоне стандартной терапии принимали омакор по 1 капсуле 1 раз в день (утром, после еды) в течение 15 дней. Контролем служили показатели липидного обмена 20 здоровых детей того же возраста.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями, у всех детей определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Daytona» фирмы Randox. Уровни холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) получены расчетным путем по общепринятым формулам Фридвальда (1972). Для определения атерогенности рассчитывали показатель коэффициента атерогенности (КА), предложенный А.Н. Климовым (1977). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В липидограммах у всех больных НФ ХГН регистрировалось повышение в сыворотке крови содержания ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Выраженность этих изменений зависела от тяжести течения гломерулонефрита и сохранности функций почек. Так, содержание ОХС у больных с сохранной функцией почек и у пациентов с признаками почечной недостаточности статистически значимо возрастало соответственно в 1,86 и 2 раза (таблица). Более выражено – соответственно в 2,46 и 2,55 раза ($P < 0,001$) – увеличивался уровень ТГ. Содержание ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП у больных с сохранной функцией почек возросло в 2,4 и 2,18 раза, а у пациентов с нарушенной функцией почек – в 2,5 и 2,34 раза. Наряду с этим отмечалась тенденция к увеличению количества ХС-ЛПВП, что было связано с разнонаправленными изменениями этого показателя. Так, из 62 детей с НФ ХГН у 14 этот показатель снизился в 1,5–1,3 раза, у 42 наблюдалась тенденция к его увеличению, а у остальных он оставался в пределах нормативных значений. Такие изменения закономерно приводили к значительному повышению КА: в 2,1 раза у больных с сохранной и в 2 раза у пациентов с нарушенной функцией почек, что свидетель-

Показатели липидограммы у детей с НФ ХГН до и после лечения, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n ₁ =49, n ₂ =13)	После лечения	
			Стандартная (n ₁ =31, n ₂ =7)	Стандартная + Омакор (n ₁ =18, n ₂ =6)
Общий холестерин, мг/дл	177,6±8,1	329,8±8,3 ^a 353,9±31,8 ^a	298,3±7,7 ^{a,b} 290,1±13,9 ^a	277,2±10,5 ^a 254,3±3,2 ^{a,b}
Триглицериды, мг/дл	120,9±9,4	297,9±8,8 ^a 307,9±23,3 ^a	268,0±6,4 ^a 269,4±8,2 ^a	240,4±12,7 ^a 250,0±14,0 ^a
ХС-ЛПВП, мг/дл	43,5±1,5	55,1±1,5 ^a 61,0±5,2 ^a	59,7±2,9 66,1±7,4 ^a	65,9±2,7 ^a 63,0±9,6 ^c
ХС-ЛПОНП, мг/дл	24,8±1,9	59,6±1,7 ^a 61,6±4,8 ^a	53,6±1,3 ^{a,b} 53,9±1,6 ^{a,b}	48,1±2,5 ^{a,b} 50,7±5,1 ^{a,b}
ХС-ЛПНП, мг/дл	98,7±5,6	215,1±7,2 ^a 231,3±27,6 ^a	185,0±7,1 ^a 170,1±14,3 ^a	163,1±8,9 ^a 141,3±12,1 ^{a,b}
КА	2,6±0,16	5,39±0,24 ^a 5,22±0,74 ^a	4,57±0,31 ^a 3,65±0,46 ^a	3,26±0,15 ^a 3,29±0,83 ^a

Примечание: n₁ – число больных с сохранной функцией почек, n₂ – число больных с нарушенной функцией почек; в числителе значения больных с сохранной функцией почек, в знаменателе – с нарушенной функцией почек; а – P<0,05 по сравнению с данными здоровых детей, б – P<0,05 по сравнению с данными до лечения, в – P<0,05 по сравнению с данными больных, получавших стандартное лечение.

ствовало о наличии комбинированного типа гиперлипидемии. Эти изменения совпадали с выраженностью гиперфибриногенемии, наблюдаемой у обследованных нами детей.

На 14–15-е сутки стандартной терапии состояние средней тяжести, головные боли, слабость, отеки на лице и олигурия отмечались у 80,6; 32,3; 51,6; 29 и 19,3% из 31 больного с НФ ХГН с сохранной функцией почек. Из 7 больных с нарушенной функцией почек тяжелое состояние сохранялось у 1, у остальных было средней тяжести. На слабость жаловались все 7 больных, отеки на лице и ногах – 5, олигурию – 3. Несмотря на некоторое улучшение показателей липидограмм уровень ОХС и ТГ превышал нормативные значения в 1,68 и 2,22 раза у детей с сохранной и в 1,63 и 2,23 раза – при нарушенной функции почек. Содержание ХС-ЛПОНП имело тенденцию к снижению, тогда как уровень ХС-ЛПВП статистически значимо уменьшался соответственно в 1,2 и 1,36 раза. Концентрация ХС-ЛПВП существенно не изменялась. КА оставался высоким, составляя соответственно 4,57 0,31 и 3,65 0,46.

Следовательно, можно сказать, что стандартная терапия НФ ХГН не оказывает корригирующего влияния на липидный спектр сыворотки крови, что проявляется сохранением высоких значений всех фракций ХС, уровня ТГ и КА. Это диктует необходимость использования препаратов гиполипидемического действия.

Действительно, прием омакора по 1 капсуле 1 раза в день после еды в комплексе со стандартной терапией более выражено снижал уровень ХС и ТГ. Так, в группах больных детей с сохранной и нару-

шенной функцией почек содержание ОХС достоверно уменьшилось относительно исходных показателей соответственно в 1,2 и 1,4 раза, ТГ – в 1,24 и 1,23 раза, ХС-ЛПНП – в 1,32 и 1,64 раза. Значения ХС-ЛПОНП имели тенденцию к снижению, ХС-ЛПВП – тенденцию к повышению. Такие изменения в липидном спектре сыворотки крови больных привели к

снижению КА до 3,26 0,15 и 3,29 0,83. Наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению концентрации ОХС, холестерина в липопротеидах очень низкой и низкой плотности, ТГ в сыворотке крови по сравнению с показателями детей, получавших стандартное лечение. Видимо, прием омакора в течение 15 дней недостаточно, для более выраженной коррекции липидного обмена у детей с НФ ХГН целесообразно введение его в течение 1–2 месяцев.

Омакор существенно не влиял на клинические симптомы заболевания. Из 24 больных состояние средней тяжести отмечалось у 16 (66,7%), головная боль, слабость, отеки на лице и олигурии сохранялись у 16,7; 37,5; 20,8 и 25% больных, что в целом соответствует показателям больных, получавших стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена у больных с заболеваниями почек в литературе обсуждались неоднократно. Чаще всего гиперлипидемию рассматривают как вторичное нарушение, возникающее в результате изменения фильтрационной функции почек, дефекта функций канальцевого эпителия или межклеточного обмена липидов в почках. При этом увеличение уровня ОХС и ТГ соответствует тяжести клинического течения, более выражено при нефротическом синдроме, что может быть связано с прогрессированием атерогенных процессов [9]. Выраженное увеличение содержания ТГ и ЛПОНП у больных НФ ХГН в основном обусловлено усиленным синтезом ТГ в печени и их секрецией в составе ЛПОНП. С другой стороны, низкая

активность липопротеидлипазы замедляет утилизацию ЛПОНП и ЛПНП, что способствует накоплению их в крови. В норме ЛПНП связываются с рецепторами, поглощаются клетками; включаются в лизосомы, где белки разрушаются, а высвободившийся ХС подавляет активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы – основного фермента синтеза ХС [10]. При дефиците рецепторов активность этого фермента не подавляется, что ведет к повышенному синтезу ХС. При этом развивается II тип гиперлипидотемий, характерный для НС, при котором регистрируются высокие значения ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП.

Согласно данным литературы [10], количество ХС-ЛПВП при патологии почек снижается. Однако мы наблюдали его уменьшение лишь у части больных, в основном же отмечалась тенденция к увеличению этого показателя. Если это рассматривать с позиции антиатерогенности, то повышение уровня ХС-ЛПВП является благоприятным фактором. По мнению Е.В. Колмаковой (1990), при хронических заболеваниях почек нарушается удаление и/или происходят расстройства катаболизма ЛПВП. Следует сказать, что белки ЛПВП обладают лецитин-холестерин-ацилтрансферазной активностью, катализируют этерификацию свободного холестерина, нейтрализуя, таким образом, атерогенные свойства холестерина. Однако несмотря на сохранение у больных с НФ ХГН нормативных значений ХС-ЛПВП и относительно высокого уровня ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП, она не способна нейтрализовать их, что, видимо, и определяет увеличение КА у наших пациентов.

Фармакотерапия дислипидотемий достаточно сложна и многообразна, особенно у больных с поражением почек. В зависимости от принципа действия выделяют следующие основные группы гиполлипидемических препаратов: 1) препараты, препятствующие всасыванию ХС из кишечника (секвестранты желчных кислот и энтеросорбенты); 2) препараты, усиливающие катаболизм ТГ (фибраты); 3) препараты, подавляющие синтез холестерина (статины), 4) препараты, снижающие выработку ЛПНП и ЛПОНП (производные никотиновой кислоты и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты – ПНЖК ω -3); 5) препараты, улучшающие метаболизм липидов на клеточном уровне (антиоксиданты) и 6) препараты, улучшающие транспортные свойства ЛПВП (липостабил). В последние годы для коррекции дислипидотемий широкое применение находят омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, в частности омакор [3,5]. Они используются для профилактики и комплексного лечения различных патологических

состояний, проявляющихся дислипидотемией. ПНЖК ω -3 модифицируют ЛПВП, влияя на текучесть их липидов и на движение ХС внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление ХС из клетки и реализуется антиатерогенный эффект. Он снижает синтез хиломикронов в кишечнике, облегчает их контакт с липопротеинлипазой, снижает синтез ТГ в печени и выход ЛПОНП из печени в кровоток.

Исследованиями Т.С. Вознесенской и соавт. (2003) была показана эффективность включения ПНЖК ω -3 в дозе 3-4,5 г/сут в стандартное лечение нефротического синдрома у детей. В течение месяца наблюдалось значительное снижение уровня ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, повышение уровня ХС-ЛПВП. Включение в рацион детей с хронической почечной недостаточностью ПНЖК ω -3 из расчета 3-7 г в день в течение 2 месяцев привело к снижению уровня тромбксана В2, ТГ в сыворотке крови, увеличению времени кровотечения [11]. Видимо, омакор, снижая агрегационную активность тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови, что благоприятно сказывается на течении патологии. Омакор обладает также противовоспалительным действием, которое обусловлено увеличением продукции противовоспалительных эйкозаноидов, снижением провоспалительных цитокинов, уменьшением выработки фактора агрегации тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с НФ ХГН в результате нарушения липидного метаболизма в сыворотке крови устанавливается «атерогенный тип» гиперлипидотемий, характеризующийся высоким содержанием ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП на фоне менее выраженных изменений ХС-ЛПВП, что более характерно для больных с нарушенной функцией почек.

2. Стандартная терапия НФ ХГН не оказывает существенного влияния на дислипидотемию. Включение в стандартную терапию Омакора по 1 капсуле 1 раза в день в течение 15 дней способствует достоверному снижению уровня ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП и, как следствие, коэффициента атерогенности.

3. Омакор следует назначать в течение более длительного времени, так как побочных действий препарата мы не наблюдали. Включение его в комплексную терапию НФ ХГН для коррекции дислипидотемий представляется целесообразным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. *Нефрология. Диагностика и лечение болезней почек*. Медицина, М., 2002; 219

2. Цыгин АН, Сергеева ТВ. *Лечение гломерулонефрита у детей*. Педиатрия 1999; (5): 27-29
3. Синяченко ОВ, Игнатенко ГА, Мухин ИВ, Грушина МВ. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах. *Нефрология* 2005; 9(3): 75-80
4. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 89-99
5. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 688
6. Лоскутова СА, Чупрова АВ, Никитин ЮП. Оптимизация лечения нефротического синдрома у детей с помощью сулодексиды. *Педиатрия* 2000; (1): 43-46
7. Конь ИЯ, Шилина НМ, Вольфсон СБ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых. *Леч врач* 2006; (4): 55-59
8. Моисеев ВС. Полиненасыщенные ω -3 жирные кислоты (Омакор) в кардиологии. *Клин фармакол и терапия* 2006; (3): 48-50
9. Колмакова ЕВ. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом. *Урол и нефрол* 1990; (1): 16-19
10. Щербакова МЮ. Нарушение липидного обмена. *Педиатрия* 2000; (4): 76-80
11. Вознесенская ТС, Кутафина ЕВ. Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного обмена у детей с нефротическим синдромом. *Вопр детской диетол* 2003; 1(2): 90-93

Поступила в редакцию 05.02.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.