Отдалённые результаты лечения диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1

И.И. Мишина, Л.Н. Щербачёва, В.А. Петеркова, А.П. Князева

Государственное учреждение
Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая нефропатия (ДН) в течение многих лет занимает лидирующее место среди причин, приводящих к инвалидизации и смертности больных СД типа 1 уже через 15-20 лет от начала заболевания. Отсутствие достаточных знаний о механизмах развития ДН не позволяло своевременно диагностировать это осложнение и назначать адекватную терапию. За последние 15 лет появилась возможность выбора оптимальных патогенетических средств, обладающих нефропротективным действием. К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также появившиеся на рынке лекарств препараты из группы гликозаминогликанов. Известно, что у больных с микроальбуминурической стадией ДН при отсутствии лечения показатель экскреции альбумина ежегодно увеличивается на 15-20%, а скорость падения клубочковой фильтрации (КФ) на стадии протеинурии составляет 10 мл/мин в год. [4, 5]. Большинство исследований длительностью от 2 до 8 лет по изучению нефропротективной активности ингибиторов АПФ позволил прийти к мнению, что назначение ингибиторов на микроальбуминурической стадии предупреждает развитие протеинурии [1, 3]. Длительное лечение ингибиторами АПФ больных на стадии выраженной нефропатии приводит к снижению протеинурии на 25-50% и замедлению темпа снижения скорости КФ в 2 раза [6]. В зарубежных и отечественных публикациях отсутствуют данные об отдалённых результатах эффективности использования указанных препаратов у детей и подростков.

Целью настоящего исследования явилось катамнестическое наблюдение детей с ДН и оценка влияния патогенетической терапии на эволюцию ДН.

Объем и методы исследования

В детском отделении ЭНЦ с 1996 по 1999 г. на стационарном/амбулаторном лечении находилось 738 больных СД 1 типа в возрасте от 1 до 17 лет с различной длительностью заболевания. Скрининг ДН, проведенный у 520 больных, выявил 71 пациента (13%) с впервые обнаруженной альбуминурией. Обследование больных с целью уточнения генеза альбуминурии выявило, что у 12 пациентов причиной повышенной экскреции белка являлась ИМС, у 6 из 71 пациента имела место ортостатическая протеинурия. Динамическое наблюдение (от 3 до 12 месяцев) за остальными 57 больными показало, что у 11 обследуемых микроальбинурия (МАУ) регрессировала, у 46 оставалась стабильной или прогрессировала. По результатам скрининга, у 46 человек с персистирующей альбуминурией была диагностирована ДН.

У всех больных с ДН диабет манифестировал в возрасте до 15 лет. У 9 больных отмечалась умеренная гипертензия (АД – 138/96 мм рт. ст). У 1 больного имелось снижение азотовыделительной функции (уровень мочевины – 9,8 ммол/л, креатинин – 142 ммол/л) и фильтрационной способности почек (КФ – 67 мл/мин). У 1 ребёнка имел место нефротический синдром (возраст 16 лет и длительность диабета 14 лет). Все больные с ДН находились на лечении, 40 детей получали ингибиторы АПФ, 18 принимали сулодексид У 28 нормотензивных пациентов был использован эналаприл в дозе 5-10 мг/сут, у 14 – Престариум в дозе 4 мг/сут. У больных с артериальной гипертензией доза подбиралась индивидуально и составляла 15-20 мг/сут (эналаприла) и 6 мг/сут (Престариума) соответственно. Курс лечения ингибиторами АПФ составлял в среднем 2 года (3-36 мес). Лечение прекращали при достижении нормоальбуминурии. Возобновление МАУ являлось показанием для назначения повторного курса лечения ингибиторами в прежней дозе.

Продолжительность лечения сулодексидом составляла 4 нед. В течение первых 2 нед. препарат вводили внутримышечно в суточной дозе 600 ЛПЛ ед., следующие 2 недели больные получали препарат в капсулированной форме по 250 ед 2 раза в день. Повторный курс лечения рекомендовался не ранее 6 мес по окончании лечения.

Содержание альбумина в моче определяли иммуноферментным турбодиметрическим методом, гликированного гемоглобина – методом микроколоночной хроматографии. Контроль альбуминурии, АД, гликированного гемоглобина осуществлялся при каждом посещении клиники не реже 1 раза в 3-6 мес., определение скорости клубочковой фильтрации – 1 раз в 6-12 мес.

Результаты и обсуждение

Нами представлены данные динамического наблюдения за 46 больными с ДН в возрасте от 9 до 18 лет, длительностью заболевания от 7 до 16 лет. В зависимости от выраженности альбуминурии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 больных с МАУ (экскреция альбумина в суточной моче от 30 до 300 мг/сут). 2-ю группу составил 21 пациент с протеинурией (уровень альбуминурии более 300 мг/сут). Больные обеих групп незначительно отличались по возрасту и длительности заболевания. Статистически значимые различия в сравниваемых группах отмечены только по компенсации углеводно-

го обмена (p<0,05) Сравнительная характеристика групп больных представлена в табл. 1

Нами проанализирована частота ДН в зависимости от возраста больных, длительности заболевания, периода полового созревания.

Среди пациентов с ДН не было ни одного ребёнка с длительностью заболевания менее 5 лет; у больных с длительностью диабета от 5 до 10 лет ДН была диагностирована у 18 пациентов, с длительностью заболевания свыше 10 лет – у 28. МАУ диагностирована у подростков при минимальной длительности СД 7 лет, у больных с протеинурией – 8 лет.

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	ДН III	ДН IV
Число больных	25	21
Возраст, годы	15,3 ± 2,0	16,1 ± 1,3
Длительность СД, годы	10,6 ± 2,7	11,4 ± 2,4
HвA1, %	11,9 ± 2,0	14,2 ± 2,5

Было проанализировано влияние полового развития на формирование ДН. В 1-ю группу вошли больные, не имевшие вторичных половых признаков, 2-ю группу составили 20 больных, вступивших в пубертатный возраст, но не достигших половой зрелости. 3-я группа – больные, достигшие половой зрелости на момент исследования (табл. 2).

45 из 46 больных были в возрасте старше 12 лет, лишь у 1 ребёнка 9,9 лет, не имевшего вторичных половых признаков, зарегистрирована ДН. Манифестация ДН отмечалась у 50% больных, вступивших в пубертатный возраст, и в 43% случаев у лиц, достигших половой зрелости. ДН не развивается у детей до пубертата [9]. Однако мы наблюдали 3 пациентов с ДН на допубертатной стадии развития, причём у 2 половое развитие было задержано

Анализ распространённости ДН в зависимости от пола показал, что диабетическая нефропатия чаще встречалась у девочек, достигших половой зрелости (на стадии IV), у мальчиков – с одинаковой частотой в период начального (50%) и зрелого пубертата (36%) предрасполагающими факторами развития ДН являются длительность диабета более 7 лет, пубертатный возраст.

В исследованиях S. Rudberg [7], T. Danne [2] у 5 – 30% подростков с МАУ отмечено спонтанное снижение альбуминурии до нормы в течение 3-летнего периода наблюдения. В нашем исследовании мы наблюдали 19% больных, у которых имела место интермиттирующая альбуминурия (период наблюдения составил от 3 до 12 мес).

Таблица 2

Характеристика больных по степени полового созревания

Показатель	Группы		
	1-я	2-я	3-я
n=46	6%(3)	43%(23)	50%(20)
Мальчики (27)	14% (1)	50% (14)	36% (10)
Девочки (19)	8% (2)	31% (6)	60% (11)

Дальнейший анализ показал, что на протяжении 2 ± 0,7 лет только у 2 из этого числа больных вновь обнаруживалась МАУ и у 1 из них в последующем персистировала. По мнению S. Rudberg [8], клиническое значение интермиттирующей альбуминурии неизвестно, и её роль предвестника развития ДН продолжает оставаться предметом для дискуссий.

При катамнестическом наблюдении за больными с ДН получены следующие результаты: ингибиторы АПФ получали 20 больных с МАУ, 20 подростков – с протеинурией. У больных с МАУ на фоне лечения ингибиторами (курс лечения составлял от 3 до 36 мес) МАУ регрессировала у 14 больных (70%)), при этом у 6 – более чем в 2 раза. У 30% препарат был отменён в связи с достижением нормоальбуминурии в среднем через 5,1 мес. Снижения показателей у этих больных не отмечено. У 25% пациентов положительный эффект от лечения развивался в сроки до 3 месяцев, у 15% больных -до 6 мес. Антипротеинурический эффект у этих больных после отмены препарата сохранялся в среднем до 6,6 мес (от 3 до 9 мес). Наибольшая длительность ремиссии составила 2 года. Два и более повторных курса лечения ингибиторами АПФ проводились у 30%; 45% больных с МАУ ингибиторы АПФ получали постоянно в течение в среднем 1,4 года.

У 5 больных с МАУ на фоне лечения величина экскреции альбумина не изменялась. Эту группу представили в основном больные с МАУ > 100 мг/сут (131 ± 37 мг/сут). Нарастание уровня экскреции альбумина до протеинурии на фоне лечения отмечено у 1 больной.

Эффективность эналаприла и Престариума была одинаково высокой. В связи с тем что различия по частоте антипротеинурического эффекта у больных, получавших лечение эналаприлом и Престариумом, оказались статистически недостоверны, результаты исследования представлены для всех больных. Антипротеинурический эффект у большинства пациентов был стойким и не зависел от вида препарата.

У большинства больных с протеинурией курс лечения был непрерывным и на момент исследования составлял в среднем 1,7 года. У 50% больных с протеинурией отмечалось снижение экскреции белка, у 10% протеинурия снизилась до микроальбуминурии (у 1 – на фоне компенсации углеводного обмена), у остальных существенного снижения протеинурии по сравнению с исходным не произошло.

Анализ динамики АД показал, что у большинства больных, получавших лечение ингибиторами АПФ, исходный уровень АД не превышал нормальных значений. На протяжении всего периода лечения уровни САД и ДАД существенно не менялись в обеих группах. У больных с умеренной гипертензией (3 с МАУ и 6 – с протеинурией) уже через 3 мес лечения отмечалось снижение как систолического, так и диастолического давления до нормальных значений и стабилизация его на этом уровне.

У больных с протеинурией исходный уровень СКФ был несколько ниже по сравнению с больными с МАУ. На фоне лечения у больных с МАУ величина СКФ оста-

валась стабильной, у больных с протеинурией снижение СКФ было незначительным (сохранялось в пределах нормальных величин за исключением 1 пациента с исходно низким уровнем КФ – 67 мл/мин). Показатели КФ и АД приведены в табл. 3.

Сулодексид получали 18 больных, 12 – с МАУ и 6 – с протеинурией.

К моменту окончания курса лечения сулодексидом наблюдалось снижение экскреции белка с мочой: у 30% отмечалось снижение до нормоальбуминурии; у 22% экскреция альбумина с мочой снизилась более чем в 2 раза по сравнению с исходными показателями. Через 4 нед после отмены препарата у 30% больных сохранялась нормоальбуминурия, у остальных – снижение экскреции альбумина по сравнению с исходным. У больных с протеинурией назначение сулодексида в большинстве случаев приводило к снижению экскреции белка с мочой по сравнению с исходным уровнем, однако различия недостоверны.

Таким образом, наши данные показали, что назначение ингибиторов АПФ приводило к существеному снижению альбуминурии у 70% подростков с МАУ и у 50% с протеинурией. Антипротеинурический эффект сулодексида наблюдался у 66 и 40% подростков соответственно.

У 19% больных отмечено спонтанное снижение альбуминурии до нормы. Выявляемая при скрининге интермиттирующая альбуминурия может являться причиной гипердиагностики ДН. В этой связи исследование мочи на МАУ у больных с альбуминурией следует проводить не менее 3 раз на протяжении 6 мес.

Таблица 3

Динамика СКФ, АД, HbA1 у подростков с ДН на фоне лечения ингибиторами АПФ (M±m)

Показатель	Микроальбуминурия	Протеинурия
СКФ, мл/мин		
исходная	108,6+28,9	96,5+23,7
через 2±0,9г	108,5+22,03	94,4+27,2
АДС (мм рт.ст)		
исходная	119+14,6	124+13
через 2±0,9г	118,2+25,2	120+10,6
АДД (мм рт.ст)		
исходная	75+9,7	82+11
через 2±0,9г	75,3+8,4	79,4+20,6
HbA1 (%)		
исходная	11,7+2,1	14,3+2,3
через 2±0,9г	11,9+2,4	12,4+1,6

Значимое снижение альбуминурии и протеинурии на фоне лечения ингибиторами АПФ и гликозаминогликанами при неизменной компенсации углеводного обмена свидетельствует о высокой эффективности указанных препаратов в лечении подростков. с ДН. Отдалённые результаты лечения показали, что только у 50% больных с МАУ сохранялось существенное снижение экскреции альбумина по сравнению с исходным, у 22% – снижение до нормы с сохранением антипротеинурического эффекта в среднем до 6,6 мес. Повторные курсы применения ингибиторов позволяли сохранить достигнутый эффект у 12% больных. У больных на доклинической стадии наиболее эффективным является назначение ингибиторов при уровне МАУ < 100 мг/сут. В пользу этого свидетельствует тот факт, что наибольший процент больных с достижением нормоальбуминурии и наименьшая продолжительность курса лечения ингибиторами АПФ отмечались у больных с минимально исходным уровнем МАУ.

Как показывают данные E. Mathiesen [4], длительное использование ингибиторов у больных на стадии МАУ позволяет отсрочить наступление клинической стадии ДН (протеинурии). Исследование Microalbuminuria Captopril Study Group (1996) показало, что у 235 взрослых больных с МАУ через 2 года лечения протеинурия развилась только у 7% больных, в то время как у получавших плацебо – в 21%.

В нашем исследовании протеинурия через 3 года от начала лечения развилась у 5% пациентов с МАУ. При постоянном использовании ингибиторов у больных на стадии выраженной нефропатии антипротеинурический эффект отмечался у 43% подростков, только у 1 больного отмечалось дальнейшее нарастание протеинурии на фоне приёма препарата.

Назначение ингибиторов в субпрессорных дозах не снижало уровень системного АД у нормотензивных больных, использование ингибиторов в дозе 10-15 мг позволяло значимо снизить уровень как систолического, так и диастолического давления, удерживая его в пределах нормальных значений. Назначение ингибиторов позволяло сохранить СКФ стабильной у большинства больных.

Лечение подростков с СД на стадии микроальбуминурии позволяет проводить терапию ингибиторами АПФ курсами (1 раз в 6 мес) под контролем экскреции альбумина не реже 1 раза в 3 мес. Лечение больных с ДН ингибиторами АПФ, начатое на стадии протеинурии, должно проводиться постоянно.

Литература

1. Barnes D., Cooper R., Gans D et.al.// Diabetologia 1996; 39:587-593
2. Danne T., Kordonouri O., Weber B., et.al. // Diabet Med 1997; 14(12): 1012-25
3. Marre M., Chatellier G., Leblank H et.al //BMG 1988; 297:1092-1095
4. Mathiesen E., Hommel E., Giese G. et.al // BMG 1991; 303: 81-87
5. Mathiesen E., Ronn B., Storm B et.al // Diabet Med 1995; 12:482-487
6. Mogensen C. //Am J Kidney Dis 1993; 22: 174-187
7. Rudberg S., Dahlguist G. et.al // Diabetes Care 1996; 19:369-371
8. Rudberg S., Osterby R.// Horm Res 1998; 50(suppl 1): 17-22
9. Williamson J., Rowold E., Chang K et.al// Diabetes 1985; 8-14