

## Лечение метаболического синдрома в ранние сроки после пересадки почки у больных с хронической почечной недостаточностью

О.Н. Ржевская, Н.В. Загородникова, К.Е. Лазарева, А.В. Пинчук  
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва  
Контакты: А.В. Пинчук, avpin@rambler.ru

Описывается наблюдение 47 пациентов с различными заболеваниями почек и сопутствующим метаболическим синдромом. Проведена оценка нарушений метаболических изменений и предложен комплекс профилактических мер с использованием немедикаментозных средств (отказ от курения, диетотерапия, физическая реабилитация) и медикаментозной терапии (назначение статинов, при необходимости – инсулинотерапии), позволяющих существенно улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, аллотрансплантация почки, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, холестерин, дислипидемия.

## Treatment of metabolic syndrome in the early period after kidney transplantation in patients with chronic renal failure

O.N. Rzhetskaya, N.V. Zagorodnikova, K.E. Lazarev, A.V. Pinchuk  
Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine, Moscow

This paper describes the observation of 47 patients suffering from various kidney diseases and related metabolic syndrome. The evaluation of disorders of metabolic changes is carried out and a set of preventive measures including the use of non-drug means (not smoking, diet, physical rehabilitation), and drug therapy (statins, insulinotherapy if necessary) is proposed. Studies have shown that successful kidney transplantation in patients suffering from a chronic renal failure, coupled with the metabolic syndrome when using the complex measures aimed at the treatment of metabolic disorders can significantly improve the quality of life of patients.

**Key words:** metabolic syndrome, a kidney allotransplantation, arterial hypertension, impaired glucose tolerance, cholesterol, dyslipidemia.

### Введение

В настоящее время аллотрансплантация почки (АТП) является лучшим методом лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако пересадка почки у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) сопряжена с рядом дополнительных трудностей на всех этапах оказания трансплантологической помощи, в том числе и в ранние сроки после операции.

МС – это комплекс многочисленных, сцепленных по патобиохимическим и патофизиологическим механизмам факторов, обуславливающих чрезвычайно высокий суммарный риск развития

сердечно-сосудистой патологии, и ишемической болезни сердца в частности [1].

При диагностике МС учитывают наличие нескольких обязательных маркеров: абдоминальное ожирение, дислипидемию, нарушение чувствительности тканей к инсулину и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), склонность к тромбообразованию и артериальную гипертензию (АГ) [2–4].

Распространенность МС, по данным разных авторов, составляет 5–20 %.

Основными этиологическими факторами являются генетическая предрасположенность, избыточное потребление жира и гиподинамия. Ведущая роль в патогенезе принадлежит имму-

норезистивности и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемии, которая, во-первых, снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жир, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью, а во-вторых, подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального ожирения. В последующем истощение секреторного аппарата  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к нарушению толерантности к глюкозе и развитию сахарного диабета II типа. Наиболее характерными нарушениями липидного обмена являются накопление в сыворотке крови атерогенного холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и снижение фракции ХС липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) [5].

Успешная пересадка почки устраняет большинство проявлений почечной недостаточности, позволяет достигнуть максимальной социальной реабилитации и вернуть пациента к активной профессиональной деятельности. Однако одним из недостатков трансплантации у пациентов с МС является трудность обеспечения метаболического контроля при приеме иммуносупрессивных препаратов, которые сами способны оказывать негативное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены. В связи с этим коррекция МС у пациентов после трансплантации почки является одним из важных моментов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца и быстрого снижения фильтрационной функции почечного трансплантата.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось изучение характера метаболических нарушений и возможности их коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и сопутствующим МС после пересадки почки в раннем послеоперационном периоде.

### Материалы и методы

Диагностика МС проводилась с учетом оценки индекса массы тела (ИМТ): при ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  – ожирение I степени; выше  $35 \text{ кг/м}^2$  – II степени; от  $35$  до  $40 \text{ кг/м}^2$  – III степени; выше  $40 \text{ кг/м}^2$  – IV степени (при окружности талии более  $94 \text{ см}$  у мужчин и более  $80 \text{ см}$  у женщин). Оценка дислипидемии проводилась по уровню ХС  $> 5,5 \text{ ммоль/л}$ , ТГ  $> 1,7 \text{ ммоль/л}$  и ХЛВП  $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ . Показателем НТГ

являлись повышение уровня глюкозы натощак более  $6,1 \text{ ммоль/л}$ , а через 2 ч после еды  $> 7,8 \text{ ммоль/л}$  и  $< 11,1 \text{ ммоль/л}$ . Нарушения пуринового обмена оценивали по уровню мочевой кислоты выше  $432 \text{ ммоль/л}$ . Дополнительным критерием МС считали АГ при целевых показателях выше  $140/85 \text{ мм рт. ст.}$

С целью коррекции МС использовалась немедикаментозные средства (отказ от курения, диетотерапия, физическая реабилитация) и медикаментозная терапия (назначение статинов, назначение инсулинотерапии и/или проведение от одного до трех сеансов кибернетической терапии сахарного диабета).

С целью определения эффективности и безопасности применения комплексной терапии в ранние сроки после АТТП у больных с сопутствующим МС нами были проведены сравнительные исследования в двух группах.

Всего под наблюдением находилось 47 пациентов с различными заболеваниями почек и сопутствующим МС, которым была проведена АТТП. В I группу вошли 27 реципиентов, которым в ранние послеоперационные сроки назначалась комплексная терапия. Во II группу были включены 20 пациентов с аналогичными первой группе проявлениями МС, характером основного заболевания, полом, возрастом и даже сроками пребывания на заместительной почечной терапии, но которым комплексная терапия не проводилась (использовалась исключительно диетокоррекция, а при необходимости назначалась инсулинотерапия). Длительность наблюдения за состоянием реципиентов после АТТП составила от 8 до 12 мес. Среди всех наблюдаемых средний возраст пациентов был  $42,6$  и  $43,9$  лет в I и II группах соответственно. Среди пациентов большую часть составили женщины ( $n=32$ ). Основной патологией, приведшей к V стадии хронической болезни почек, явились хронический гломерулонефрит ( $n=6$  и 5 соответственно), вторичная нефропатия неуточненной этиологии ( $n=6$  и 6 соответственно) и почечно-каменная болезнь с вторичной инфекцией мочевых путей ( $n=15$  и 9 соответственно). Сроки проведения реципиентам заместительной почечной терапии составили от 6,5 до 22 мес. Все пациенты в нашей клинике с 1-х суток после АТТП получали 3-компонентную схему иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолаты, преднизолон). Кроме того, всем больным I и II групп проводилась комплексная терапия – «противоишемическая защита трансплантата», состоящая из рибоксина, витамина E, аскорби-

новой кислоты, кокарбоксилазы, фраксипарина и тиклопедина.

При необходимости назначались гиполипидемические препараты, более чем в 90 % случаев применялся флувостатин (лескол), являющийся конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, которая ответственна за превращение ГМГ-КоА в мекалонат, предшественник холестерина и других стероидов. Ингибирование биосинтеза холестерина приводит к уменьшению содержания ХС в клетках печени, что стимулирует образование рецепторов к ЛПНП и тем самым увеличивает захват частиц ЛПНП гепатоцитами. Кроме того, флувостатин уменьшает уровень общего ХС, ЛПНП, аполипопротеина В, умеренно снижает уровень ТГ и увеличивает содержание ЛПВП [6]. Препарат активно метаболизируется в печени и выводится в виде метаболитов (около 6 % – с мочой, около 93 % – с калом) [4].

### Результаты и обсуждение

МС у всех пациентов I группы характеризовался следующими показателями: ожирение I степени (n=6), II степени (n=18), III степени (n=3). Соответственно во II группе с ожирением I степени наблюдалось 9 реципиентов, II степени – семеро и III степени – четверо больных.

Непосредственно перед АТТП у 70,5 % (n=19) пациентов I группы диагностировано НТГ, у остальных (n=8) – неинсулинозависимый вариант сахарного диабета. Во II группе НТГ выявлено у 80 % (n=16), у остальных (n=4) – неинсулинозависимый вариант сахарного диабета. С целью коррекции нарушений углеводного обмена (суточные колебания уровня глюкозы в крови в пределах 11,3–23,3 ммоль/л) в первые часы и сутки после АТТП или при проведении противокризисных мероприятий (с использованием пульс-терапии метилпреднизолоном, применением моно- и поликлональных антилимфоцитарных антител) 13 пациентам применяли биостаторные сеансы и инсулинотерапию с использованием инсулина короткого действия в течение 10–14 суток.

АГ регистрировалась у всех пациентов в I и II группах до и в ранние сроки после АТТП. Всем реципиентам с 1-х суток после АТТП назначалась комплексная 3-компонентная гипотензивная терапия с использованием блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и β-блокаторов.

С 1-х суток после АТТП, а затем 1 раз в 4 нед оценивались показатели липидного обмена – ХС и ТГ и ХЛВП.

Следует заметить, что у всех пациентов I и II групп до пересадки почки были выявлены следующие нарушения липидного состава крови: увеличение ХС до  $7,1 \pm 1,2$  ммоль/л, ТГ до  $2,20 \pm 0,9$  ммоль/л и снижение ХЛВП до  $1,04 \pm 0,21$  ммоль/л.

В I группе пациентам (n=14) назначались статины и, кроме того, все 100 % реципиентов соблюдали диету и не курили на протяжении всего периода наблюдения. Во II-й группе только в 35 % случаев (n=7) удалось отказаться от курения, а соблюдали диету на протяжении всего периода наблюдения лишь восемь пациентов (40 %). Диетотерапия включала снижение общего количества жира с резким ограничением простых сахаров и сахаросодержащих продуктов, а также использование растворимой клетчатки зерновых продуктов, нежирных сортов говядины или рыбы. Все пациенты из I группы начали выполнять комплекс физических упражнений через 3–6 нед после АТТП. А через 8–10 нед 17 пациентов из I группы (63 %) регулярно посещали бассейн.

Среднее время нормализации функции почечного трансплантата в I и II группах статистически не различалось и составило в группе I –  $12,4 \pm 2,3$  суток, а в группе II – 16,5 суток (p=0,05). Проведенный анализ азотовыделительной функции почек у пациентов в двух группах на 5-, 7- и 14-е сут показал, что число больных с уровнем креатинина в крови ниже 0,2 ммоль/л достоверно не различалось. Спустя 3 нед после АТТП у всех оперированных уровень креатинина был ниже 0,2 ммоль/л, а диурез составлял более 2500 мл/сут, а более чем у 75 % – функция трансплантата оценивалась, как удовлетворительная. У других пациентов в связи с перенесенным острым кризом отторжения или наличием остаточных признаков ишемических повреждений трансплантата уровень креатинина оставался выше 0 ммоль/л, хотя диурез превышал 2500 мл/сут. Спустя 6–12 мес функция трансплантата у большинства пациентов в обеих группах расценивалась как удовлетворительная, уровень креатинина не превышал 0,157 ммоль/л и 0,162 ммоль/л в I и II группах соответственно.

К концу 3 нед после АТТП у всех пациентов уровень гликемии снижался и не превышал  $4,3 \pm 1,5$  ммоль/л в I группе и  $6,9 \pm 2,4$  ммоль/л во II группе. Лишь у пятерых пациентов I груп-

пы и у восьмерых пациентов II группы после операции регистрировались высокие значения гликемии ( $16\text{--}19$  ммоль/л), в связи с чем в течение  $10\text{--}16$  сут проводились биостаторные сеансы (№ 2) и/или назначалась инсулинотерапия. Показатели гликемии в течение суток у всех пациентов находились в пределах  $5,5\text{--}11,6$  ммоль/л, гипогликемических состояний не наблюдалось. В последующие месяцы наблюдения за пациентами выявились следующие различия: во II группе девятерым требовалось назначение инсулина в связи с высокими цифрами гликемии в течение суток ( $10,6 \pm 1,65$  ммоль/л), тогда как ни одному из реципиентов I группы инсулинотерапия не назначалась.

В ранние сроки после операции уровень ХС у пациентов I и II групп по сравнению с дооперационным периодом уменьшился и к концу 4 нед после пересадки почки составил у пациентов I группы  $6,2 \pm 1,03$  ммоль/л и  $6,74 \pm 1,12$  ммоль/л – у больных в группе II. Уровень ТГ снижался до  $1,92 \pm 0,66$  ммоль/л и  $2,09 \pm 0,81$  ммоль/л соответственно; уровень ХЛВП увеличивался, но не превышал  $1,47 \pm 0,4$  ммоль/л и  $1,22 \pm 0,6$  ммоль/л соответственно в I и II группах. Исследования липидного обмена спустя 6–11 нед после АТПП выявили, что у пациентов I группы уровень ХС снизился на 47 % и составлял  $4,05 \pm 0,71$  ммоль/л, а у пациентов II группы оставался высоким и превышал  $5,7 \pm 1,15$  ( $p=0,05$ ). Уровень ТГ в I группе уменьшился на 39 % и составил  $1,08 \pm 0,12$  ммоль/л, тогда как у больных в группе II – сохранялся высоким, на уровне  $2,06 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p=0,05$ ). Уровень ХЛВП составил  $2,1 \pm 0,53$  ммоль/л в I группе и  $1,51$  ммоль/л – в группе II. Большинству из них ( $n=15$ ) спустя 6–8 мес после АТПП были назначены статины, причем в I группе только четверо нуждались в продолжении приема статинов спустя 11 мес.

Динамика сухого веса особенно наглядно прослеживалась в I группе. На фоне проводимой терапии и удовлетворительной функции почечного трансплантата почти 60 % больных ( $n=16$ ) снизили вес более чем на 7–9 кг. К моменту выписки признаки I степени ожирения имели 17 пациентов, II-й степени – 10. Во II-й группе максимальные потери в весе составили не более 4–6 кг, к моменту выписки I степень ожирения зарегистрирована у 13 больных (65 %), II – у пятерых, а III – у двоих. Спустя еще 8–12 мес после АТПП в I группе только у пятерых (18 %) сохранялись признаки избыточного веса и опре-

делялись признаки ожирения I степени. За этот же период во II группе только в 5 случаях реципиентам удалось снизить сухой вес еще на 7–9 кг. У остальных же 75 % больных сохранялись признаки абдоминального ожирения II степени.

Исследования показателей АД в последующие сроки выявили, что пациенты I группы более чем в 50 % случаев ( $n=14$ ) вообще не принимали гипотензивных препаратов, отмечая колебания АД в течение суток от  $115/70$  до  $120/80$  мм рт. ст. Менее чем 1/3 пациентов из этой группы ( $n=10$ ) принимали минимальные дозы  $\beta$ -блокаторов в связи с периодически возникающей тахикардией и кратковременными эпизодами подъема АД. И только трое продолжали прием блокаторов кальциевых каналов в сочетании с ингибиторами АПФ, поскольку сохранялась АД. Но при этом дозы гипотензивных препаратов уменьшились более чем в 2 раза спустя 6–8 мес после АТПП.

Анализ АД у пациентов II группы выявил, что только у 1/3 пациентов ( $n=7$ ) на фоне стабильной и удовлетворительной функции почечного трансплантата отмечалась устойчивая тенденция к нормализации АД с нерегулярным приемом минимальных доз  $\beta$ -блокаторов и блокаторов кальциевых каналов. У всех остальных реципиентов (75 %), несмотря на удовлетворительную функцию почечного трансплантата, отмечены высокие цифры АД (максимально до  $160/95$  мм рт. ст, преимущественно в утренние часы) и продолжался прием комбинированной гипотензивной терапии. В этой же группе более чем у 65 % больных чаще отмечались подъемы ДАД до  $95 \pm 14$  мм рт. ст.

## Выводы

Проведенные исследования показали, что успешно проведенная пересадка почки у пациентов с хронической почечной патологией в терминальной стадии, сочетающейся с МС, позволяет изменить качество жизни. Однако назначенная иммуносупрессивная терапия, а также регулярный контроль уровня сахара и холестерина в крови, прием гипотензивных препаратов и статинов не позволяют справиться с метаболическими нарушениями. Спустя 8–11 мес после операции при удовлетворительной функции почечного трансплантата только у пятерых отмечалось снижение сухого веса, а более чем у 75 % сохранялись признаки ожирения II степени. У всех этих пациентов сохранялись дислипидемия, артериальная гипертензия, а у 80 % – нарушение

толерантности к глюкозе. У остальных развился стероидный инсулинопотребный диабет.

Назначение комплексных мероприятий, направленных на лечение метаболических нарушений с использованием немедикаментозных средств (отказ от курения, диетотерапия, физическая реабилитация) и медикаментозной терапии (назначение статинов, при необходимости – инсулинотерапии) в ранние сроки после успешно проведенной пересадки почки, позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов. Более чем у 80 % реципиентов на фоне комплексной терапии снизился сухой вес на  $12 \pm 2,3$  кг, одновременно нормализовался ИМТ до  $26\text{--}25$  кг/м<sup>2</sup>. Только в 18 % случаев у реципиентов с III степенью ожирения ИМТ снизился до  $31\text{--}33$  кг/м<sup>2</sup> и более чем на 12 % уменьшился сухой вес. В этой группе спустя 8–11 мес после пересадки почки почти у всех пациентов удалось справиться с дислипидемией (90 %), причем показатели ХС и ТГ в крови были в пределах нормальных величин. Необходимость в приеме гиполипидемических препаратов сохранялась только у 14 % больных. На фоне соблюдения строгой диеты, регулярных занятий физкультурой, снижения сухого веса отмечалась

положительная динамика показателей углеводного обмена. У всех пациентов I группы удалось избежать формирования стероидного диабета и сдерживать процесс макро- и микрососудистых осложнений. На фоне удовлетворительной функции почечного трансплантата, ежедневного контроля АД и продолжения комплексной терапии в 20 % случаев удалось нормализовать АД и отменить прием гипотензивных препаратов. Более чем у половины реципиентов прием гипотензивных препаратов продолжался, однако использовалась исключительно монотерапия в коррекции незначительных и непостоянных подъемов АД. И только в 30 % случаев сохранялась необходимость в приеме минимальных доз β-блокаторов с ингибиторами АПФ. Таким образом, устойчивая мотивация, направленная на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных средств, т.е. комплексный подход к лечению МС у пациентов в ранние сроки после пересадки почки позволяет существенно улучшить качество жизни и избежать прогрессирования метаболических расстройств на фоне постоянного приема иммуносупрессивных препаратов.

### Литература

1. Frederic, I.O. Metabolic syndrome / I.O. Frederic, C.B. Rudra, R.S. Miller // *Epidemiology*. – 2006. – 17. – P. 428–434.
2. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – [Б. м.] : [Б. и.], 2007. – 105 с.
3. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М. : [Б. и.], 2000. – 220 с.
4. Paoletti, R. Pharmacological interactions of statins / R. Paoletti, A. Corsini, S. Bellocchi // *Atherosclerosis*. – 2002. – 87. – P. 35–40.
5. Villegas, R. Prevalence of metabolic syndrome in middle-aged men and women / R. Villegas, I.J. Perry, D. Greagh // *Diabetes Care*. – 2003. – 26 (11). – P. 3198–3199.
6. On behalf of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators / H. Holdaas [et al.] // *Lancet*. – 2003. – 361. – P. 2024–2031.