

Дислипидемии у больных с терминальной уремией на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД)

В.М. Ермоленко, Г.А. Яровая, Е.В. Шутов, Е.С. Грабская
Кафедра нефрологии и гемодиализа, кафедра биохимии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ;
Московская городская больница им. С.П. Боткина

Lipid abnormalities in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis

V.M. Ermolenko, G.A. Yarovaya, E.V. Shutov, E.S. Grabskaya

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеины, ПАПД, уремия.

В течение 2 лет изучали содержание липидов и липопротеинов у 46 пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. Определялся ОХ, ТГ, ЛВП, ЛОНП, ЛНП, апопротеины А-1 и В. В процессе лечения ПАПД у больных прогрессивно ухудшался липидный профиль сыворотки крови. С целью коррекции дислипидемий 20 пациентам назначили гиполипидемическую терапию. 10 больных с высоким уровнем ОХ получали 5 мг симвастатина в сутки в течение 6 месяцев. 10 пациентов с высоким уровнем ТГ лечили ципрофибратом – 50 мг в сутки в течение 6 мес. В результате проведенной терапии произошли позитивные сдвиги в липидном спектре сыворотки крови, что позволяет рекомендовать эти препараты для использования у пациентов с терминальной уремией на ПАПД.

During 2 years the effects of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) on serum lipids and lipoproteins in 46 uremic patients were studied. The concentrations of very low density lipoproteins (VLDL) cholesterol (CHOL), LDL CHOL, serum CHOL and serum triglycerides (TG) increased significantly. High density lipoprotein CHOL have been reduced. We examined the effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, and lipanor (ciprofibrat) on lipoprotein parameters in 20 uremic patients treated with CAPD. The patients with elevated cholesterol (n = 10) were administrated with 5 mg/day simvastatin for 6 months, the patients with elevated triglycerids obtained lipanor 50 mg/day. Significant decrease in serum total lipid, TG, and CHOL levels were observed when compared to pretreatment values. Our results confirm the adverse effect of CAPD on serum lipids. We conclude that simvastatin and ciprofibrat effective to the management of dyslipidemia in uremic patients treated with CAPD.

Перитонеальный диализ (ПД) – один из методов заместительной почечной терапии, получающий в последние годы все большее распространение. Это объясняется улучшением техники проведения ПД и внедрением в клиническую практику постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), являющегося в России наиболее распространенным методом лечения. ПАПД позволяет легко контролировать общий объем жидкости организма, проводится без гепарина, способствующего прогрессированию диабетической ретинопатии, дешевле гемодиализа на 22–39%.

Наиболее часто встречающимися осложнениями ПАПД являются неадекватность, развивающаяся при угасании функции собственных почек, перитониты, дислипидемии, способствующие ускоренному развитию атеросклероза. Гиперхолестеринемия выявляется у 74% больных на ПАПД, гипертриглицеридемия у 51% [1], что связано с постоянной абсорбцией глюкозы из брюшной полости. Абсорбируемая в значительных количествах глюкоза приводит к гиперинсулинемии и увеличению липогенеза в печени и жировой ткани,

следствием чего является повышение в сыворотке крови содержания холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), положительно коррелирующее с длительностью лечения [7–9]. Больным на гемодиализе свойственна гипертриглицеридемия (20–70%) в сочетании с низким уровнем ХС липидов высокой плотности (ЛВП), а гиперхолестеринемия встречается реже [2–4].

Целью настоящего исследования являлось изучение нарушений липидного спектра сыворотки крови и определение пути их медикаментозной коррекции у больных на ПАПД.

Материалы и методы исследования

В отделении диализа ГКБ им. С.П. Боткина с 1995 по 2001 гг. ПАПД проводили 179 больным (81 мужчина и 98 женщин) в возрасте $49,3 \pm 13,5$ лет (от 18 до 77 лет). Число больных старше 50 лет составило 54,6%.

Заболеваниями, приведшими больных к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, были: хронический гломерулонефрит – у 95, сахарный

диабет – у 25, поликистоз почек – у 21, хронический пиелонефрит – у 11, нефроангиосклероз – у 10, подагрическая нефропатия – у 5, синдром Альпорта – у 1, геморрагический васкулит – у 1, гранулематоз Вегенера – у 1, псориазический амилоидоз – у 4, прочие – 5. Таким образом, основными причинами развития терминальной уремии у наблюдаемых больных стали хронический гломерулонефрит – 53% и сахарный диабет – 13,9%.

Сроки наблюдения за больными составили в среднем $17,9 \pm 13,5$ мес. (от 1 до 58 мес.). Средний срок от момента имплантации перитонеального катетера до начала проведения (ПАПД) составил $5,8 \pm 1,0$ день. Липидный профиль исследовали у 46 пациентов, 20 больных получали симвастатин или ципрофибрат.

Липиды сыворотки определяли в лаборатории липопротеидов ГНИ Центра профилактической медицины (ст. н. сотр. Мелькина О.Е.), в лаборатории атеросклероза Российского кардиологического научно-практического комплекса МЗ РФ (ст. н. сотр. Сабенин И.А.).

Содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы «Boehringer Mannheim GmbH» (Германия), холестерин ЛВП определяли ферментативным методом после осаждения апо-В-содержащих липопротеидов с помощью преципитирующего реактива на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты («Boehringer Mannheim GmbH»).

Уровень холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности рассчитывали по формулам W. Friedewald [5].

Содержание апопротеинов А-1 и апо-В в сыворотке крови исследовали иммунонефелометрически на автоанализаторе «Behring Nephelometer-Analyzer» (Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

В общей популяции доказана связь атеросклероза с нарушениями липидного обмена. Изменения метаболизма липидов выявляют у большинства больных с почечной недостаточностью. Поэтому еще до начала почечной заместительной терапии у больных с терминальной уремией часто обнаруживают атеросклеротическое поражение сосудов.

У наблюдавшихся больных еще до начала ПАПД в 30% выявлялась ишемическая болезнь сердца (9 из них перенесли инфаркт миокарда), у 6% диагностирована хроническая цереброваскулярная болезнь, а 2 перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Артериальная гипертензия наблюдалась у 78% больных (систолическое АД в среднем составило $186,2 \pm 34,6$; диастолическое $102,8 \pm 24,5$ мм рт. ст.). При эхокардиографическом исследовании у 26 (79%) из 34 больных выявлена гипертрофия левого желудочка, систолическая дисфункция у 15%, дилатация левого предсердия у 30%. За время лечения ПАПД 3 больных перенесли нефатальный инфаркт миокарда, 2 – ОНМК.

За время наблюдения умерло 24 больных, у 13 из них (54%) причиной смерти послужили сердечно-сосудистые осложнения (у 7 – острый инфаркт миокарда, у 6 – ОНМК).

Изменения липидного спектра у больных на ПАПД представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что уже исходно у больных на ПАПД наблюдался повышенный уровень ОХ и ХС ЛНП. Через 1 год лечения ПАПД у больных ХС ЛВП снизился на 1/3 от исходных показателей, а через 2 года на 50%. Причиной снижения уровня ХС ЛВП, как полагают, служит потеря липидных частиц с перитонеальным эффлюентом, поскольку ЛВП обладают наиболее низкой молекулярной массой по сравнению с другими липидами и легко диффундируют в брюшную полость [6]. Через 1,5 года лечения ПАПД достоверно ухудшился весь липидный профиль плазмы крови.

Апопротеины являются белковыми компонентами липопротеинов [1]. Изменения апо-В, входящего в состав ЛНП, и апо-А-1, находящегося в структуре ЛВП, придают большее значение в диагностике риска развития атеросклероза, чем уровням ХС ЛВП и ХС ЛНП. Динамика апо-В и апо-А-1 у наблюдавшихся больных представлена в табл. 2.

Содержание апо-А-1 и апо-В липопротеинов в начале лечения ПАПД было в пределах нормы. Статистически достоверные изменения аполипопротеинов у больных на ПАПД возникли уже через 6 месяцев лечения, причем быстрее изменялось содержание апо-А-1. Повышение отношения апо-В/апо-А-1 (рис. 1) свиде-

Таблица 1

Динамика содержания липидов сыворотки у больных на ПАПД

Показатель, мг/дл	Время наблюдения				
	до начала лечения (n = 46)	через 6 мес. (n = 42)	через 12 мес. (n = 33)	через 18 мес. (n = 20)	через 24 мес. (n = 15)
ОХ	$234,4 \pm 54,5$	$245,4 \pm 60,2$	$246,1 \pm 54,1$	$247,4 \pm 60,1$	$263,0 \pm 61,9^*$
ТГ	$162,0 \pm 75,5$	$203,0 \pm 155,6$	$202,5 \pm 122,1$	$214,0 \pm 111,0^*$	$219,1 \pm 77,6^*$
ХС ЛВП	$64,7 \pm 26,2$	$56,3 \pm 25,6$	$47,6 \pm 21,2^{**}$	$42,5 \pm 32,0^{**}$	$37,5 \pm 19,3^{**}$
ХС ЛОНП	$32,5 \pm 15,0$	$40,6 \pm 31,1$	$40,4 \pm 24,5$	$42,8 \pm 22,3^*$	$41,3 \pm 15,4^*$
ЛНП	$137,5 \pm 49,0$	$148,7 \pm 54,1$	$158,8 \pm 50,0$	$162,0 \pm 49,2^*$	$178,0 \pm 58,6^{**}$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверное различие от исходных данных.

Таблица 2

Динамика уровня аполипопротеинов у больных на ПАПД

Показатели	До лечения (n = 20)	Через 3 мес. (n = 20)	Через 6 мес. (n = 19)	Через 9 мес. (n = 19)
Апо-А-1	$122,2 \pm 18,6$	$117,4 \pm 17,4$	$107,2 \pm 18,5^*$	$90,8 \pm 11,7^{**}$
Апо-В	$132,5 \pm 61,4$	$138,5 \pm 50,6$	$136,1 \pm 45,2^*$	$161,0 \pm 59,3^{**}$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверное различие от исходных данных.

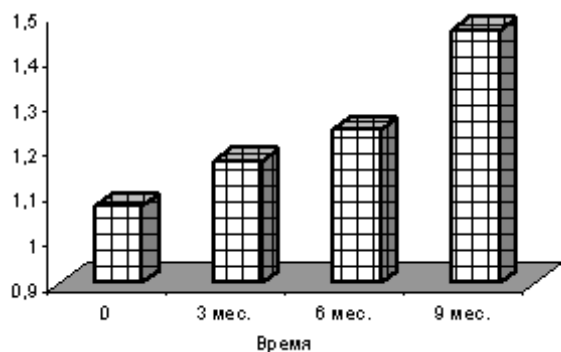


Рис. 1. Динамика величины отношения apo-B/apo-A-1

тельствовало о высоком риске развития атеросклероза у наблюдавшихся больных.

Поскольку уремиическая дислипидемия является фактором риска развития атеросклероза, оправданы попытки коррекции нарушений липидного спектра [12]. Лечебные мероприятия, направленные на смягчение уремиической дислипидемии, должны быть ориентированы на длительное применение. При ХПН большинство гиполипидемических препаратов используется в уменьшенных дозировках, что связано с рядом побочных эффектов, а также с особенностями их фармакокинетики [10].

Зокор (симвастатин) в дозе 5 мг/сут назначали на 6 месяцев 10 больным с преимущественным повышением ОХ и ХС ЛНП, липанор (ципрофибрат) в дозе 50 мг/сут 10 больным с гипертриглицеридемией. Изменения липидного профиля под влиянием лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3
Изменения липидного спектра на фоне гиполипидемической терапии

Показатель, мг/дл	Зокор (n = 10)		Липанор (n = 10)	
	до лечения	через 6 мес.	до лечения	через 6 мес.
ОХ	305,1 ± 35,0	260,1 ± 40,5*	318,1 ± 54,5	253,4 ± 44,1
ТГ	283,9 ± 70,0	184,6 ± 55,6	345,2 ± 143,6	196,3 ± 126,8*
ЛВП	33,7 ± 14,8	39,8 ± 13,9*	35,5 ± 12,8	44,3 ± 9,7*
ЛОНП	56,8 ± 14,0	36,9 ± 11,1	68,6 ± 28,6	39,3 ± 25,4
ЛНП	214,6 ± 31,4	183,4 ± 39,7*	214,0 ± 47,1	169,8 ± 36,1
Аpo-A-1	120,0 ± 16,3	114,0 ± 20,4	130,5 ± 15,2	121,0 ± 13,3
Аpo-B	200,3 ± 47,4	174,6 ± 55,2	165,7 ± 63,1	129,2 ± 32,8
В/A-1	1,7 ± 0,36	1,5 ± 0,45	1,3 ± 0,58	1,1 ± 0,38

* – $p < 0,05$ – достоверное различие от исходных данных.

Таким образом, у больных на фоне терапии отмечаются существенные положительные изменения в липидном спектре: снижается уровень ОХ, ХС ЛНП, ТГ, произошло повышение уровня ХС ЛВП, что позволяет рекомендовать использование данных групп препаратов у больных с терминальной уремией.

Заключение

Во время лечения ПАПД ухудшаются показатели липидного спектра сыворотки крови: ХС ЛВП уже через 1 год снизился на 30%, а через 2 года – на 50%, увеличивается концентрация ХС ЛНП.

Повышается индекс атерогенности, снижается содержание антиатерогенного апопротеина А-1 (на 25,7%) и повышается содержание атерогенного апопротеина В (на 21,5%).

Неблагоприятными сдвигами в липидном спектре, в определенной степени, объясняется высокая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний у наблюдаемых больных (54%). Из 24 умерших больных, более чем у половины (13) причиной летального исхода были сердечно-сосудистые осложнения (7 – ОИМ, 6 – ОНМК).

Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений больным на ПАПД целесообразна коррекция липидных нарушений.

Как показали проведенные исследования, больным с высоким уровнем ТГ рекомендуется назначение ципрофибрата, у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП – симвастатина.

С учетом побочных эффектов препаратов (токсическое влияние на печень и мышцы), их следует применять в уменьшенных дозах – $1/2$ или $1/4$ от терапевтической дозы, 1 раз в 3 месяца контролировать у больных активность креатинфосфокиназы и аминотрансфераз.

Литература

1. Тутов В.Н. Аполипопротеин (а) как тест активности атеросклероза. Клиническая лабораторная диагностика 1997; 11.
2. Avram M, Fein P, Anitingani A. et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: The natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am. J. Med. 1989; 87; Suppl. 5: 5–55.
3. Chan M, Varghese Z, Persaud J. et al. Hyperlipidemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: The relative pathogenetic roles of triglyceride production and triglyceride removal. Clin. Nephrol. 1982; 17: 183–190.
4. Chan M.K., Varghese Z., Moorhead I.F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. Kidney Int. 1981; 19: 625–637.
5. Friedewald W., Levy R., Fredrickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifugation. Clin. Chem. 1972; 18: 499–502.
6. Kagan A, Bar-Khayim Y, Schaefer Z, Fainaru M. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: lipoprotein leakage and its impact on plasma lipid levels. Kidney Int. 1990; 37: 980–990.
7. Kawaguchi Y, Kubo H, Yamamoto H. et al. Is atherosclerosis accelerated by CAPD. Am. Heart. J. 1990; 119: 334–352.
8. Lindholm B, Norbeck H. Serum lipids and lipoproteins during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acta Med. Scand. 1986; 220: 143–151.
9. Llopard R, Donate T, Oliva J. et al. Triglyceride-rich lipoprotein abnormalities in CAPD-treated patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10: 537–540.
10. Nishizawa Y, Shoji T, Emoto M. et al. Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo- and peritoneal dialysis patients. Clin. Nephrol. 1995; 43; 4: 268–277.
11. O'Neal D, Lee P, Murthy B, Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. Am. J. Kidney. Dis. 1996; 27 (1): 84–91.
12. Sander J. Robins. Management of Lipid Disorders: A Basic and Guide for Therapeutic Intervension. Перевод с англ. В.А. Метельской. М.: Медицина, 2001: 87–109.