

© А.В.Смирнов, 1999
УДК 616.153.96-08:616.61-008.64-036.12-085.38

А.В.Смирнов

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.V.Smirnov

SOME METHODS OF CORRECTION OF DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В связи с тем, что применение гиполипидемической диеты и фармакотерапии у больных на гемодиализе (ГД) из-за побочных эффектов имеет целый ряд ограничений, была изучена эффективность гемо- и энтеросорбции (ГС, ЭС), а также исследовано действие эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) у больных с уремической дислипидемией (ДЛП). Все три метода терапии обладают минимальным количеством побочных свойств, что было подтверждено в неоднократных предыдущих исследованиях у больных с почечной патологией. ЭФ получали 17 больных, ЭС — 10 и ГС — 10 пациентов, находящихся на бикарбонатном ГД от 1 до 6 лет. Лечение ЭФ сопровождалось положительными метаболическими сдвигами, выразившимися в стабилизации уровня основных липидов и α -холестерина. ЭС оказывала наибольшее действие у больных с уремической ГЛП IIb типа, а сеансы ГС отличались выраженным гипотриглицеридемическим действием у больных с ГЛП IV типа, когда концентрация триглицеридов плазмы крови превышала 4 ммоль/л.

Ключевые слова: уремия, гемодиализ, дислипидемия, лечение.

ABSTRACT

Hypolipidemic treatment of patients on hemodialysis by diet or by some pharmacologic drugs has some restrictions because of side effects. That is why three methods of hypolipidemic treatment were used: hemosorption, enterosorption and essential phospholipids («essentiale»). Their safety was proved by previous studies. 17 patients were treated by essential phospholipids (Eph), 10 patients were given enterosorbents (ES), and 10 patients were treated by hemosorption (HS). All the patients were on regular bicarbonate hemodialysis during 1—6 years. Treatment by Eph was accompanied by positive metabolic effects: stabilisation of lipid levels and α -cholesterol. ES was very effective in patients with IIb type hyperlipoproteidemia (HLP). HS procedures were accompanied by dramatic hypotriglyceridemic effect in patients with type IV HLP, especially when the triglyceride level was more than 4 mmol/l.

Key words: uremia, hemodialysis, dyslipoproteidemia, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Уремическая дислипидемия (ДЛП) выявляется практически в 100% случаев [6, 8] и является ведущим фактором риска ускоренного развития атеросклероза [7, 13], который лежит в основе возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе (ГД) [9]. Вполне понятно, что на протяжении всей истории развития ГД многими исследователями неоднократно предпринимались попытки коррекции уремической ДЛП. В отличие от больных с первичными гиперлипидемиями (ГЛП), при хронической почечной недостаточности (ХПН) возможности диет- и фармакотерапии ограничены. В работах конца

70-х начала 80-х годов было установлено, что диета с ограничением углеводов и повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению выраженности гипертриглицеридемии (ГТГ) и сопровождается незначительным увеличением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [11, 14]. Однако обе указанные диеты потенциально опасны, особенно у больных, получающих лечение ГД, которые часто страдают анорексией и при введении ограничений в диете быстро истощаются [15].

Из фармакологических препаратов наиболее изученной группой медикаментов являются фибраты. Исходя из механизма действия, фибраты

Динамика содержания липидов в сыворотке крови у больных с ХПН на гемодиализе в ходе терапии эссенциале ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Концентрация липидов в сыворотке крови, ммоль/л											
	Холестерин				Триглицериды				α -холестерин			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Всего, n=17	4,6±0,2	4,8±0,3	5,0±0,2	4,8±0,1	1,71±0,2	1,78±0,2	1,64±0,2	1,51±0,12	0,51±0,05	0,69±0,06*	0,81±0,06***	0,88±0,05***
в том числе : с ГТГ, n=8	4,4±0,3	5,5±0,5	5,2±0,3	4,7±0,2	2,58±0,2	1,92±0,3*	1,25±0,2*	1,71±0,2**	0,57±0,09	0,66±0,09	0,89±0,05*	0,96±0,05*
с гипо-ЛП, n=9	4,7±0,3	4,24±0,2	4,78±0,2	4,8±0,2	0,94±0,1	1,66±0,20*	1,99±0,2**	1,33±0,09**	0,45±0,05	0,72±0,09**	0,75±0,09*	0,81±0,09*

Примечание. ГТГ — группа больных с ХПН и гипертриглицеридемией; гипо-ЛП — группа больных с ХПН и гиполипидемией. 0 — уровень липидов до лечения; 1, 2, 3 — уровень липидов через 1, 2 и 3 мес после начала терапии эссенциале.

Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем:

* $p < 0,01$.

** $p < 0,002$.

*** $p < 0,001$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,02$.

можно считать препаратами выбора для лечения уремической ДЛП, так как они повышают активность липопротеидлипазы (ЛПЛ) за счет снижения концентрации апо-СIII и увеличения отношения апо-СII / апо-СIII, что приводит к ускорению периферического катаболизма липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Кроме того, медикаменты этой группы увеличивают захват ремнантных липопротеидных частиц печеночными клетками [5]. Однако применение фибратов в обычных дозах при ХПН, как правило, невозможно из-за серьезных побочных эффектов (рабдомиолиз), а использование их в уменьшенных дозировках оказывается малоэффективным [15]. С нашей точки зрения, лечебные мероприятия, направленные на смягчение уремической ДЛП, должны быть ориентированы на длительное применение, а при выборе медикаментов предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим минимальным количеством побочных эффектов.

Учитывая опыт, накопленный в литературе по лечению первичных ГЛП, нами была изучена эффективность применения гемо- и энтеросорбции у больных с уремической ДЛП, а также исследовано действие эссенциальных фосфолипидов (препарат эссенциале), обладающих скорее метаболическим и антиоксидантным, чем гиполипидемическим действием.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности применения эссенциальных фосфолипидов были обследованы 17 (10 мужчин, 7 женщин) пациентов с ХПН, получавших лечение бикарбонатным ГД в течение 2—2,5 лет. Препарат эссенциале применяли внутривенно струйно в дозе 5,0×3 раза в неделю в течение месяца в сочетании с приемом капсул эссенциале внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 мес. В сыворотке кро-

ви определяли концентрации холестерина (ХС) [2], триглицеридов (ТГ) [12], α -холестерина (α -ХС) [4]. Динамика липидов сыворотки крови была прослежена в течение 3 мес.

Гиполипидемический эффект энтеросорбции был изучен у 10 больных (5 мужчин, 5 женщин), получавших бикарбонатный диализ в течение 3—6 лет. В течение месяца пациенты принимали сорбент СКН по 15 г 3 раза в сутки (45 г/сут). Препарат назначали за 1,5—2 ч до еды и использования других пероральных медикаментов. Липиды сыворотки крови (ХС, ТГ, α -ХС) определяли через 10, 30 дней после начала приема и через месяц после отмены препарата.

Эффект гемосорбции (ГС) был изучен у 10 больных (3 женщины, 7 мужчин) с ХПН, находящихся на лечении бикарбонатным ГД от 1 до 2,5 лет. Процедуру ГС проводили на колонке с сорбентом СКН со скоростью кровотока 120 мл/мин, продолжительностью от 3 до 6 ч. В качестве антикоагулянта использовали гепарин в дозе 10,5 мл на процедуру. Забор крови для исследования содержания липидов производили вначале (до введения гепарина) процедуры, через 30 мин, 1, 2, 4 и 6 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале). В общей группе больных с ХПН, получавших лечение эссенциале (таблица), при неизменных концентрациях ХС и ТГ наблюдалось нарастание содержания α -ХС сыворотки крови, отмечаемое уже к концу 1-го месяца лечения и наиболее выраженное после 3 мес терапии. Учитывая, что группа больных с ХПН по характеру нарушений липидного обмена была неоднородной, мы выделили две подгруппы — одну составили пациенты с гипертриглицеридемией (ГТГ) (n=8), а другую — больные с гиполипидемией (n=11). В обеих группах отмечалась ги-

поаляхолестеринемия, более выраженная у больных с гипопопротеидемией ($p < 0,01$). В первой группе обследованных (ГТГ) к концу 3-го месяца наблюдалось уменьшение концентрации ТГ, увеличение уровня α -ХС при стабильном содержании ХС в плазме крови. Такая реакция на лечение была ожидаема, так как наблюдается и при первичных ГЛП у больных с ИБС. Неожиданным оказался ответ на терапию эссенциале больных с гипопопротеидемией. В этой группе, как и в предыдущей, отмечалось увеличение концентрации α -ХС, наиболее выраженное в конце курса терапии. Отличие состояло в том, что уровень ТГ, изначально пониженный, нарастал в течение всего срока приема эссенциале (в большей степени на 2-м месяце лечения) (см. таблицу).

Энтеросорбция. У всех больных, получавших энтеросорбцию, была выявлена ГЛП IIb типа.

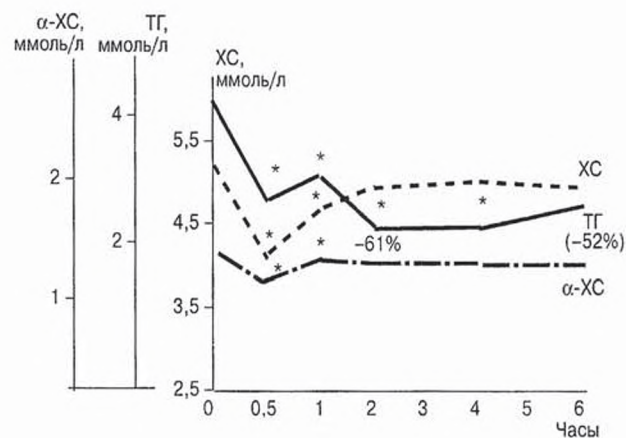


Рис. 1. Динамика концентрации липидов сыворотки крови у больных с уремической ГЛП IV типа ($n=10$) в ходе сеанса гемосорбции.

Достоверность различий с исходным уровнем: * $p < 0,001$.

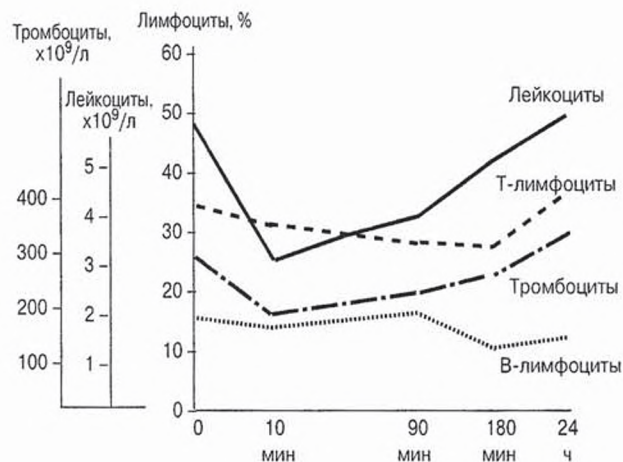


Рис. 2. Клеточный состав крови у больных с ХПН в ходе сеанса гемосорбции и спустя 24 ч.

Достоверность различий с исходным уровнем: * $p < 0,001$.

За период лечения концентрация ХС сыворотки крови уменьшилась с $5,59 \pm 0,37$ до $5,23 \pm 0,32$ ммоль/л ($t_{\Delta}=5,08$; $p < 0,001$) на 10-й день терапии и до $5,11 \pm 0,31$ ммоль/л ($t_{\Delta}=5,03$; $p < 0,001$) — на 30-й день энтеросорбции. Уровень ТГ крови, составлявший до начала лечения $2,59 \pm 0,25$ ммоль/л, также существенно снижался к 10-му и 30-му дням наблюдения, когда он равнялся $1,8 \pm 0,2$ ($t_{\Delta}=3,87$; $p < 0,001$) и $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($t_{\Delta}=6,69$; $p < 0,001$). К сожалению, была отмечена отрицательная динамика в уровне α -ХС, содержание которого в сыворотке крови уменьшалось с $0,59 \pm 0,07$ ммоль/л в начале лечения до $0,48 \pm 0,04$ ммоль/л ($t_{\Delta}=2,25$; $p < 0,05$) в конце терапии. Через месяц после отмены сорбента содержание ХС ($5,4 \pm 0,2$ ммоль/л), ТГ ($2,10 \pm 0,14$ ммоль/л) и α -ХС ($0,52 \pm 0,06$ ммоль/л) возвращалось к начальному уровню.

Гемосорбция. Динамика концентрации липидов крови и α -ХС в ходе сеанса гемосорбции у больных с уремической ГЛП IV типа отображена на рис. 1.

Как видно, концентрация всех липидов падала в первые 30 мин сеанса ГС. В последующие 30 мин отмечалось некоторое нарастание уровней ХС, ТГ и α -ХС, при этом значения α -ХС достигали исходных показателей. В последующий час (2-й) при неизменном содержании в плазме α -ХС нарастала концентрация ХС, а уровень ТГ продолжал прогрессивно уменьшаться, достигая максимума к концу 2-го часа сеанса ГС ($\Delta = 61\%$). К концу 4-го часа концентрация α -ХС оставалась стабильной, а уровень ХС несколько увеличивался и практически возвращался к исходному. Отмечалась некоторая тенденция к нарастанию содержания ТГ. В последующие периоды при стабильных концентрациях ХС и α -ХС возрастал уровень ТГ, однако, к концу процедуры он оставался достоверно ниже (на 52%) по сравнению с исходным.

На основании проведенных исследований динамики содержания липидов крови в ходе сеанса ГС, можно заключить, что наиболее выраженные изменения касались уровня ТГ в первые 2 ч процедуры.

Важно подчеркнуть, что сеанс ГС не сопровождался отрицательным воздействием на уровень клеточного состава крови (лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, тромбоцитов) (рис. 2). С этой точки зрения, ГС является достаточно биосовместимой процедурой по экстракорпоральной обработке крови. Существенным обстоятельством для больных с ХПН, у которых изначально имеется гипоальфахолестеринемия, является отсутствие снижения уровня α -ХС в ходе сеанса ГС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале). Считается, что мягкий гиполипидемический эффект эссенциале обусловлен высоким содержанием в препарате полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов. Кроме того, длительный его прием способствует нормализации физико-химических свойств цитоплазматических мембран, улучшает функцию ЛВП, увеличивает ферментную активность лецитинхолестеринацилтрансферазы [5]. Препарат также обладает антиоксидантными свойствами за счет содержания в его составе витамина Е [5].

Фармакологический эффект эссенциале оказался различным в группах пациентов с гипертриглицеридемией и гиполипидотемией. В первой группе было отмечено снижение уровня ТГ сыворотки крови, а у больных с гиполипидотемией концентрация ТГ увеличивалась в течение всего 3-месячного срока терапии. В обеих группах было отмечено нарастание уровня α -ХС сыворотки крови (см. таблицу). Неоднозначность действия препарата эссенциале у больных с уремией, по-видимому, отражает различие в уровне метаболизма в целом. Вероятнее всего, что у пациентов с изначально низкой концентрацией ТГ в сыворотке крови, применение эссенциале, за счет высокого содержания витаминов и фосфолипидов, способствовало нормализации метаболических процессов в печени, а следовательно, приводило к увеличению синтеза ТГ. Исключительно важно, что в ходе терапии возрастал уровень α -ХС.

Энтеросорбция. Другой безопасный способ коррекции уремической ГЛП — это энтеросорбция. Несмотря на то, что энтеросорбция широко применяется при лечении больных на диализном этапе течения ХПН и ее гиполипидемический эффект подробно изучался [3], работ, посвященных применению энтеросорбции у больных с ХПН на ГД, в доступной литературе нам не встретилось. На небольшой группе пациентов (10 человек), получавших ГД, мы изучили гиполипидемический эффект энтеросорбции в течение 1 мес. Результаты исследований показали, что энтеросорбция обладает мягким гипохолестерин- и гипотриглицеридемическим свойством. Отрицательным моментом следует считать тенденцию к снижению α -ХС, очевидно, этого можно избежать, сочетая энтеросорбцию с приемом эссенциальных фосфолипидов. Следует отметить и благоприятный психологический настрой больных к данной терапии, как к методу «дополнительного очищения организма». Из собственного клинического опыта энтеросорбция наиболее эффективна при уровнях ХС не ниже 5—5,5 ммоль/л и концентрации ТГ не выше 2,0—2,5 ммоль/л.

Гемосорбция. У больных с ХПН и ГЛП IV типа методом выбора может служить ГС, проведение сеансов которой направлено на истощение пулов ХС и ТГ [1]. Выраженный гиполипидемический эффект ГС в первые 30 мин процедуры, по-видимому, был обусловлен липолитическим действием ЛПЛ, активность которой, как известно, резко возрастает после введения гепарина. Прогрессивное падение концентрации ТГ в ходе процедуры, при неизменном уровне ХС, скорее всего, объясняется активной сорбцией ЛОНП на поверхности сорбента. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальная продолжительность процедуры должна составлять не менее 2 ч. Желательно, чтобы сеанс ГС также не превышал данной временной границы, так как клинические наблюдения показывают, что на 3-м часу и в последующие периоды часто возникают технические и медицинские осложнения в виде «спекания» сорбента и/или тромбирования колонки. Обычно достигнутый эффект не продолжителен, и через 2 дня концентрация липидов возвращается к исходному уровню. Поэтому применение ГС с гиполипидемической целью необходимо проводить периодически под контролем уровня показателей липидного обмена. Снижение уровня ТГ в ходе процедуры на 50% можно считать оптимальным.

На основании собственного клинического опыта, мы считаем применение гемосорбции показанным больным с ХПН и ГЛП IV типа при уровне ТГ плазмы крови выше 4 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что многие гиполипидемические препараты при ХПН дают токсический эффект, нами были изучены гемо- и энтеросорбция и дана оценка эффективности приема эссенциальных фосфолипидов (препарат эссенциале). На основании полученных данных, мы считаем необходимым рекомендовать прием эссенциале практически всем больным с ХПН, получающим лечение ГД, вне зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности в плазме крови. В случаях ХПН с ГЛП IIb типа может использоваться энтеросорбция, а при ГЛП IV типа, когда концентрация ТГ превышает 4 ммоль/л, показаны сеансы ГС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина»).—СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.—Минск: Беларусь, 1982.—366 с.
3. Лукичев Б.Г. Сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—СПб., 1994.

4. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в α -липопротеидах // Лаб. дело.—1979.—№ 1.—С. 36—41.
5. Шумахер Р., Гундерманн К., Шнайдер Е. Механизм действия «эссенциальных» фосфолипидов и итоги фармакологических исследований при нарушениях липидного обмена // «Эссенциальные» фосфолипиды в лечении атеросклероза. Материалы симпозиума. 20 марта 1989 г., Ленинград.
6. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 169—183.
7. Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.
8. Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis // *Nephron.*—1991a.—Vol. 57.—P. 401—410.
9. Brynger H., Brauner F.R., Chanter C. Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, X. 1979 // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*—1980.—Vol. 17.—P. 2—86.
10. Capurso A. Drugs affecting triglycerides // *Cardiology.*—1991.—Vol. 78, № 3.—P. 218—225.
11. Cattran D.C., Steiner G., Fenton S.S.A., Ampil M. Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations // *Clin. Nephrol.*—1980.—Vol. 13, № 4.—P. 177—182.
12. Gottfried S.P., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // *Clin. Chem.*—1973.—Vol. 19, № 9.—P. 1077—1078.
13. Hopkins P.N., Williams R.R. A survey of 246 suggested coronary risk factors // *Atherosclerosis.*—1981.—Vol. 40, № 1.—P. 1—52.
14. Sanfelippo M.L., Swenson R.S., Reaven G.M. Reduction of plasma triglycerides by diet in subjects with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1977.—Vol. 11.—P. 54—61.
15. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // *Cardiology.*—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.

Поступила в редакцию 11.01.99 г.