

лизе у больных с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P-MACE на 16 %;

- Эртуглифлозин в исследовании «eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety» (VERTIS CV) (99,9% участников с АССЗ): снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 30 %.

- Пиоглитазон является агонистом рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR- γ) и сильный сенсibilизатор инсулина с эффективным действием на ТГ. Пиоглитазон может снизить уровень ТГ до 0,5 ммоль/л и повысить уровень ХС ЛПВП на 0,13 ммоль/л, хотя уровень ХС ЛПНП также повышается. Однако важно отметить, что повышение уровня ХС ЛПНП не обязательно приводит к повышению сердечно-сосудистого риска. Фактически, увеличенное количество плотных частиц ЛПНП (ЛПНП-П) лучше отражает исключительную атерогенность маленьких плотных частиц ЛПНП, которые несут меньше холестерина, чем большие плавучие ЛПНП [40]. Пиоглитазон уменьшает плотные атерогенные частицы ЛПНП; поэтому вполне вероятно, что наблюдаемое повышение уровня холестерина ЛПНП отражает увеличение размера частиц ЛПНП, а не количества частиц (ЛПНП-П). В отличие от пиоглитазона, росиглитазон является агонистом PPAR- γ с менее благоприятным влиянием на липиды, поскольку в некоторых исследованиях сообщается о нейтральном эффекте, тогда как в других отмечается повышение уровня триглицеридов [31].

Новые средства, снижающие уровень глюкозы, продемонстрировали свою способность снижать

уровень ТГ. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) уменьшают ГТГ как натощак, так и после приема пищи со средним снижением до 27 мг/дл, но без устойчивого влияния на уровни ЛВП. В отличие от агонистов рецептора GLP-1, которые обеспечивают супрафизиологические уровни циркулирующего GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4) повышают эндогенные уровни GLP-1. Таким образом, ингибиторы DPP-4 обычно оказывают более умеренное влияние на ТГ, хотя сообщалось о среднем снижении уровня ТГ до 26 мг/дл. По неясным причинам саксаглиптин является исключением из типичного эффекта ингибитора DPP-4, поскольку он всегда оказывается липид-нейтральным. Помимо снижения веса (только для агонистов рецептора GLP-1) и контроля гликемии, терапия на основе инкретина может снижать уровень триглицеридов, способствуя опосредованной GLP-1 задержке опорожнения желудка, снижению абсорбции ТГ в кишечнике и последующему снижению синтеза хиломикронов [31]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) повышают уровень ЛПВП и приводят к снижению уровня ТГ на 10%, но также повышают уровень ХС ЛПНП [31]. Несмотря на обеспокоенность по поводу повышения уровня холестерина ЛПНП, ингибиторы SGLT2 оказывают кардиопротективное действие при СД 2 типа [31] и, подобно пиоглитазону, уменьшают мелкие плотные частицы ЛПНП с последующим сдвигом в сторону крупных, плавучих и менее атерогенных ЛПНП.

Глава 7.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

ГТГ приводит к гипервязкости крови, дисфункции эндотелия сосудов, нарушению микроциркуляции крови, что в свою очередь вызывает снижение чувствительности (рефрактерности) к медикаментам. Это особенно важно у пациентов с СД и его осложнениях, таких как диабетическая стопа, диабетическая ретинопатия, диабетическая энцефалопатия, метаболический синдром, панкреатит и, конечно, при ИБС, ишемической болезни мозга и при многих других заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипервязкостью, обусловленной гипертриглицеридемией и другими проявлениями дислипидемии.

7.1. Гипервязкость крови

Нормальная вязкость крови является необходимым условием для хорошей микроциркуляции крови, доставки кислорода тканям и нормального обмена веществ. Повышенная вязкость крови затрудняет кровоток в мелких сосудах, способствует повреждению эндотелия сосудов, формированию тромбов и ухудшению обменных процессов, является одним из факторов риска прогрессирования атеросклероза. Кроме того, в условиях гипервязкости снижается биодоступность лекарственных препаратов и эффективность лекарственной терапии существенно снижается. Коррекция гипервязкости важна практически во всех областях медицины. Особенно в кардиологии,

неврологии, эндокринологии, акушерстве и гинекологии, реаниматологии и других специальностях [111–113]. Уменьшение вязкости крови улучшает микроциркуляцию крови, что наиболее эффективно улучшает состояние больных ИБС, атеросклерозом периферических сосудов, осложнениях СД (диабетической стопе, диабетической и возрастной макулопатии), мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости [114–116], панкреатитах и другой патологии. Формула микроциркуляции Hagen-Poiseuille гласит, что микроциркуляция напрямую зависит от перфузионного давления и диаметра сосудов и обратно пропорциональна протяженности сосудов и вязкости крови. Улучшить же микроциркуляцию крови быстро и эффективно можно только уменьшив вязкость крови [113–115].

Формула Hagen-Poiseuille для микроциркуляции = перфузионное давление × диаметр сосуда⁴ / вязкость крови × длина сосуда [115].

К гипервязкости крови приводит [111]:

- увеличение ТГ
- увеличение ХС ЛПНП и Лп(а)
- увеличение гематокрита
- увеличение фибриногена
- увеличение IgM, циркулирующих иммунных комплексов и патогенных аутоантител.

Уменьшение вязкости крови — улучшает микроциркуляцию.

Эффективно при ИБС, атеросклерозе периферических артерий.

Осложнениях СД — диабетической стопе, диабетической и возрастной ретинопатии.

Панкреатите, обусловленном ГТГ.

Мозговой дисциркуляции, острой и подострой сенсорной тугоухости, невынашивании беременности и другой патологии [111, 112, 117].

При тяжелой ГТГ, по современным Российским рекомендациям, необходимо рассмотреть вопрос использования ПА, плазмасорбции [23].

7.2. Плазмаферез

Метод ПА широко применяется в трансфузиологии. Он берет свое начало от кровопусканий, упоминаемых, о которых имелись в Древнем Египте. О них говорится в работах Гиппократ и Галена. Термин плазмаферез был предложен Abel и соавт. в 1914 г., от греч. «apheresis» — «удаляю» [111, 118].

Применяющиеся методы терапевтического ПА приводят к улучшению реологии плазмы крови пациентов с самой разнообразной патологией [118–121], однако имеют свои ограничения из-за необ-

ходимости замещения удаляемой плазмы донорской плазмой или раствором человеческого альбумина при удалении более 1 литра плазмы крови, возможной иммунизацией к чужеродным белкам и отсутствию селективности. Кроме этого, теряются ИГ и другие белки плазмы крови, что при длительном применении может негативно сказаться на состоянии пациентов.

7.2.1. Реоферез в клинической практике

В последние годы появились методы лечения, вызывающие выраженный реологический эффект в результате селективного или преимущественного удаления из плазмы крови компонентов, повышающих вязкость крови (фибриноген, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, липопротеид (а), IgM, α₂-макроглобулин), вызывающих нарушение микроциркуляции крови, ухудшение функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, эритроцитов, чувствительности к лекарственным препаратам [111]. Эти методы лечения получили название реофереза и осуществляются путем применения специальных каскадных плазменных фильтров (реофильтры), гепарин ЛНП — преципитации (HELP), иммунсорбции ЛНП и липопротеида (α) — Лп(α). Это приводит к улучшению кровотока и микроциркуляции, вызванной уменьшением вязкости крови и плазмы. Кровоток прямо пропорционален кровяному давлению и диаметру сосудов, обратно пропорционален вязкости крови [111, 122]. При патологических состояниях уменьшение вязкости плазмы крови остается единственной возможностью для увеличения кровотока и поддержки микроциркуляции [23]. Наиболее эффективно улучшают реологию крови и микроциркуляцию применение КПФ и HELP, а также иммунсорбции ЛНП и Лп(α) у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [113, 114, 122] (табл. 9).

7.2.2. Каскадная плазмофильтрация (КПФ)

КПФ выполняют путем первичного отделения плазмы на сепараторе клеток крови или первичном фильтре, затем плазма протекает через вторичный плазменный фильтр (реофильтр), разделяясь на концентрат, содержащий макромолекулы, размер которых больше, чем у IgG, включая ЛПНП, Лп(а), триглицериды, фибриноген и плазмофильтрат, содержащий IgG, ЛПВП и компоненты плазмы с меньшей молекулярной массой, который вместе с эритроцитами и замещающим раствором возвращался пациентам. При этом за одну процедуру удаляли от 500 до 800 мл концентрата. Замещение удаляемого концентрата плазмы проводили адекватным количеством электролитного раствора или 4% раствором альбумина [111, 118, 122].

Таблица 9

Сравнительный реологический эффект методов терапевтического гемафереза [115,121,122]

Реологический параметр	ПА	ИС	КПФ	ДС	HELP
Холестерин	45 %	-51 %	-67 %	-62 %	-65 %
ТГ	-48 %	-56 %	-54 %	-68 %	-63 %
ХС ЛПНП	-45 %	-55 %	-72 %	-72 %	-74 %
ХС ЛПВП	-39 %	-14 %	-30 %	-14 %	-13 %
Лп(а)	-40 %	-65 %	-70 %	-60 %	-80 %
ФГ	-49 %	-28 %	-63 %	-31 %	-72 %
Вязкость	-20 %	-14 %	-16 %	-14 %	-17 %

7.2.3. Гепарин ЛНП преципитация (HELP)

Методы реофереза применяются в коррекции грубых метаболических расстройств с нарушением реологии и микроциркуляции крови при многих заболеваниях, включая различные формы нарушений липидного обмена, включая выраженную гипертриглицеридемию, ИБС, метаболический синдром, СД и его осложнения, цереброваскулярную ишемию, периферический атеросклероз, невынашивание беременности и другие. Применение процедур реофереза приводит к выраженному улучшению реологии и микроциркуляции крови за предельно короткое время, существенно улучшая самочувствие пациентов и прогноз заболевания [115, 119–122].

Основным показанием для проведения реофереза у этих пациентов являются наличие синдрома гипервязкости и нарушение микроциркуляции.

Курс одного из методов ПА, включая КПФ и HELP — афереза продолжали до нормализации уровня атерогенных липопротеидов, ФГ и устранения гипервязкости. После окончания курса ПА продолжали лекарственную терапию статинами и фибратами, диету, применение аспирина в дозе 100 мг, поддержание здорового образа жизни [117, 123].

Быстрая положительная динамика при применении методов реофереза, обусловлена выраженным снижением вязкости крови, улучшением реологии и микроциркуляции крови включая перфузию миокарда, улучшением сосудорасширяющей функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности к лекарственным препаратам.

7.2.4. Применение методов плазмафереза при сахарном диабете

Нарушения липидного обмена с повышением уровня ТГ, ХС ЛПНП и уменьшение концентрации ХС ЛПВП (липидная триада), которая атерогенна при СД 2 типа приводят быстрому развитию его осложнений, прогрессированию атеросклероза с развитием осложнений и тромбозов. Большинство больных с атерогенной дислипидемией инсулинорезистентны. Широкое внедрение в практику экстракорпоральных методов

лечения, позволяющих удалить из кровяного русла триглицериды, ХС ЛПНП и Лп(а), улучшить реологию и микроциркуляцию крови, повысить чувствительность организма к лекарственным, в том числе сахароснижающей препаратам и преодолеть ИР, позволяет с выраженным эффектом использовать эти методы лечения у больных СД 2 типа с нарушением липидного обмена. Наиболее тяжелыми осложнениями, требующими профилактики и лечения, являются диабетическая ретинопатия, нефропатия, невропатия, диабетическая стопа. Наиболее широко применяются методы ПА, каскадной плазмодифльтрации (КПФ) и гепарин-ЛПН преципитации (HELP) [118–120].

Показания:

1. Нарушения липидного обмена, резистентные к лекарственной гиполипидемической терапии, особенно при выраженной гипертриглицеридемии, повышении Лп(а) и гипоальфахолестеринемии, сопровождающиеся гипервязкостью и инсулинорезистентностью.

2. Диабетическая ретинопатия.

3. Диабетическая нефропатия.

4. Диабетическая полинейропатия.

5. Диабетическая стопа и другие расстройства кровообращения.

Противопоказания:

1. Нестабильность гемодинамики, сердечная недостаточность.

2. Внутреннее кровотечение.

3. Аллергия на компоненты процедуры.

Методика проведения [114, 122]

Курс ПА состоит из 3–12 процедур с удалением 25–40% ОЦП с замещением кристаллоидными растворами с интервалом 2–3 дня. Наиболее эффективно применение КПФ, 1–3 процедуры (в отдельных случаях до 12, с интервалом в 4–7 дней) в объеме 500–800 мл, или HELP в объеме 3 литра плазмы крови.

Критерии эффективности:

1. Уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений указанных выше осложнений СД.

2. Коррекция нарушений липидного обмена, устранение гипервязкости, нарушений микроциркуляции, устранение инсулинорезистентности с нормализацией уровня глюкозы крови.

3. Улучшение перфузии тканей, заживление язв у пациента с диабетической стопой.

Недостаточное удаление ТГ из кровотока приводит к болям в животе (панкреатит, сосудистая недостаточность), эруптивным ксантомам, липемии сетчатки и повышенной вязкости. У пациентов с гиперлипидемией типа 1 или 5 подобные симптомы могут быть вызваны семейным повышением уровня триглицеридов в сыворотке [115,119,120].

Улучшение кровотока в нижних конечностях после терапевтического афереза было объективно продемонстрировано с помощью венозной окклюзионной плетизмографии у пациентов с СГ.

Каскадная плазмофильтрация (реоферез) при МС.

МС или синдром ИР в настоящее время имеет большое клиническое значение, так как наблюдаемые при этом синдроме клинические проявления — АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе и висцеральный тип ожирения являются факторами риска развития ИБС и ее осложнений. Традиционное лечение МС, включающее диету, увеличение двигательной активности, медикаментозную коррекцию гипертензии и гиперхолестеринемии, далеко не всегда приводит к положительному эффекту. Курс КПФ осуществляется на сепараторе клеток крови с использованием каскадных плазменных фильтров, 3–6 процедур за курс лечения с интервалом 3–4 дня. В среднем за процедуру КПФ удаляется 600 мл концентрата плазмы, заменяемого электролитным раствором. КПФ приводит к уменьшению концентрации общего холестерина в среднем на 48%, ХС ЛПНП на 60%, ТГ на 80%, ЛПВП на 15%, фибриногена на 45%. Уровень инсулина уменьшался в среднем на 49%, С-пептида на 38%, фруктозамина на 12%. В результате курсового применения КПФ отмечается существенное улучшение состояния и самочувствия пациентов. Происходит нормализация уровня артериального давления, показателей липидограммы, глюкозы, фибриногена и вязкости крови, уменьшение гиперинсулинемии [118,121,122].

7.2.5. Методы реофереза при диабетической и возрастной макулопатии [118]

Методы реофереза применяется у больных с диабетической и старческой макулодистрофией при наличии гипервязкости с целью повышения остроты и качества зрения (расширения полей зрения),

преодоления инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом [111,118].

Методы реофереза включают в себя НЕЛР и КПФ [111].

Показания

Снижение остроты зрения, связанное с гипервязкостью.

Методика проведения

Курс лечения заключается в применении НЕЛР 1–3 раза, или КПФ 2–6 раз, с интервалом в 3–5 дней.

Критерии эффективности:

- Устранение гипервязкости;
- Увеличение полей и остроты зрения;
- Уменьшение уровня глюкозы и липидов крови.

Реоферез при диабетической и макулодистрофии (30 больных) [118, 123, 124] приводит:

— увеличению остроты зрения (с 0,10 до 0,35)

— сокращению центральной скотомы

— увеличению границ полей зрения

— уменьшению, более чем на 50%, ТГ, фибриногена, ЛПНП и Лп(а)

— уменьшению вязкости крови на 16%.

Заключение

ГТГ и хиломикронемия встречаются редко, но представляют собой значимую клиническую проблему с расходом ресурсов здравоохранения. ОП является наиболее опасным осложнением гипертриглицеридемии и связан с более высокой смертностью и заболеваемостью по сравнению с другими причинами ОП. Большинство людей с ГТГ полигенны: наличие вторичного фактора, например, диабета, ожирения, алкоголя или наркотиков, делает их более восприимчивыми к развитию ГТГ. ГТГ — часто является следствием генетических причин, образа жизни, приема определенных лекарств или комбинации этих факторов. Очень высокий уровень ТГ может приводить к панкреатиту или манифестировать эруптивными ксантомами. В то же время умеренная ГТГ ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Клинические исследования демонстрируют существенное снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии триглицерид-снижающими препаратами и методов ПА. Тем не менее, краеугольным камнем в лечении ГТГ остаются оптимальная диета и систематические физические тренировки.

Данное приложение разработано и подготовлено сотрудниками кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России совместно с преподавателями ведущих вузов и сотрудниками федеральных научных центров Российской Федерации в соответствии с системой

стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Приложение предназначено для врачей-терапевтов, кардиологов, генетиков, врачей лабораторной диагностики, а также ординаторов и слу-

шателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей по специальности «Терапия». Рубрикация по МКБ-10: класс E78.1 Нарушения липидного обмена.

ПРИЛОЖЕНИЕ

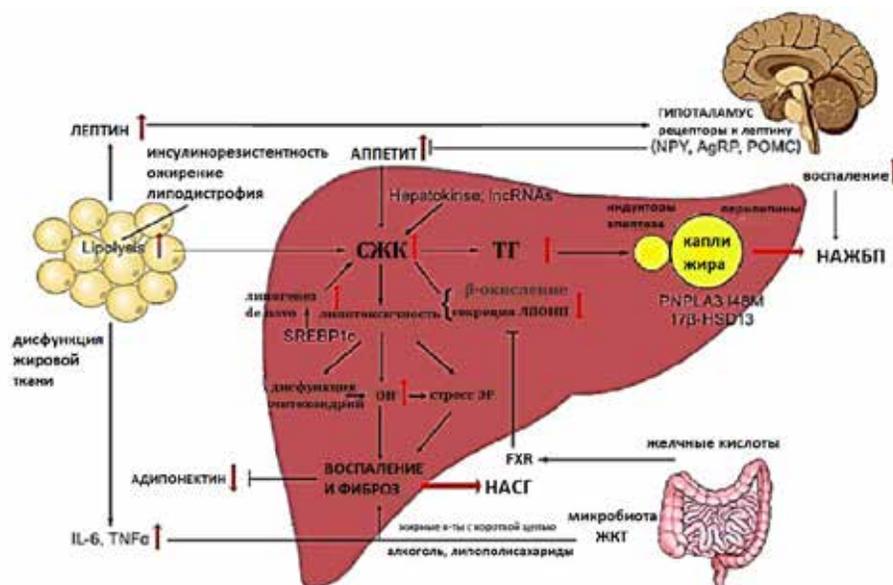


Рис. 1. Механизм межорганных взаимодействий регулирования метаболизма липидов, аппетита и воспаления



Рис. 2. Пирамида здорового питания, основанного на Средиземноморской диете