

На правах рукописи

Аджиев Ренад Наджиевич

**КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
АФЕРЕЗА ЛИПОПРОТЕИДОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ**

14.01.05 – «Кардиология»

14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в отделе проблем атеросклероза и лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при НДО Научно-исследовательского Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Научные руководители:

Ведущий научный сотрудник
отдела проблем атеросклероза,
доктор медицинских наук

Ежов Марат Владиславович

Руководитель лаборатории
рентгенэндоваскулярных
методов диагностики и лечения
в амбулаторных условиях при НДО,
доктор медицинских наук

Матчин Юрий Георгиевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Арабидзе Григорий Гурамович**, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Доктор медицинских наук, профессор **Абугов Сергей Александрович**, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии ФГБУ «Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАН.

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Защита состоится «17» «марта» 2016 года в 13³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (121552, Москва, ул. 3-я Черепковская д.15А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Автореферат разослан «___» «_____» 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сорокин Евгений Владимирович

Характеристика работы

Актуальность проблемы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - самая распространенная причина смерти населения экономически развитых стран. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в 2014 году от ИБС умерло 492 тыс. человек [Росстат, 2015]. По данным статистического анализа в 10 ведущих клиниках Российской Федерации 18% больных после коронарной ангиографии были направлены на коронарное шунтирование (КШ) в связи с выявленным тяжелым атеросклерозом коронарного русла [Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., 2011]. В клинической практике при наличии гемодинамически значимого стеноза передней нисходящей артерии в качестве шунта используется внутренняя грудная артерия, в случаях поражения огибающей артерии и/или правой коронарной артерии наиболее распространено использование больших подкожных вен. До сих пор одной из основных проблем остается высокая частота поражения аутовенозных шунтов. В исследовании с участием 50278 пациентов подведен итог хирургического лечения ИБС с 1972 по 1999 годы: через год после хирургической реваскуляризации миокарда отмечена окклюзия 22% венозных шунтов, через 5 лет - 35%, через 10 лет - 43% [Sabik JF 3rd et al, 2005]. Таким образом, максимальный риск поражения аутовенозных шунтов приходится на первый год после КШ.

Ухудшение течения ИБС у больных после КШ может быть связано как с поражением шунтов, так и с прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях [Alderman E et al, 2004].

Ранее в исследованиях продемонстрирована связь уровня липопротеида(а) (Лп(а)), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с обострением ИБС в течение двух лет после хирургической реваскуляризации миокарда левого желудочка (ЛЖ) [Efthimiadis A et al, 2001]. В российском проспективном исследовании с участием 356 больных после КШ доказано, что уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл связан с повышением риска сердечно-

сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 2,98, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,76-5,03, $p < 0,001$), а также суммарной частоты сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, возврата стенокардии и повторной реваскуляризации миокарда ЛЖ (ОР 3,47, 95% ДИ 2,48-4,85, $p < 0,001$) [Ezhov MV et al, 2014]. По данным 12-месячного наблюдения за больными после операции КШ ($n=113$) применение статинов с достижением уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл сопровождалось улучшением проходимости венозных шунтов (95,7% против 75,0% при ХС ЛНП > 100 мг/дл, $p = 0,02$) [Kulik A et al, 2011].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в группе очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, Лп(а) < 30 мг/дл [РКО, НОА и РосОКР, 2012]. По данным исследования DYSIS - Russia с участием 1586 пациентов в группе очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, к которой относятся и больные после реваскуляризации миокарда ЛЖ, лишь у 12,2% участников на фоне терапии статинами достигнуты целевые значения ХС ЛНП [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., 2012]. Одной из возможных причин отсутствия достижения целевых значений ХС ЛНП является наличие гиперлипидемии (ГЛП), рефрактерной к терапии статинами. Применение афереза липопротеидов у больных с рефрактерной ГЛП рекомендовано после проведения реваскуляризации миокарда ЛЖ, а также у больных с ИБС и уровнем Лп(а) > 60 мг/дл [РКО, НОА и РосОКР, 2012].

Исследование влияния афереза липопротеидов в течение года после КШ на состояние коронарного русла не проводилось. Представляется актуальной работа по изучению влияния каскадной плазмофильтрации (КПФ) на динамику атеросклероза нативных артерий и проходимость шунтов в течение 1 года после операции.

Цель исследования: изучить влияние афереза липопротеидов на клиническое состояние и проходимость аутовенозных шунтов и нативных коронарных артерий через 1 год после операции коронарного шунтирования у больных с гиперлипидемией и невозможностью достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,6 ммоль/л на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии.

Задачи:

1. Изучить эффективность и безопасность курса афереза липопротеидов в течение 12 месяцев после операции коронарного шунтирования.

2. Оценить влияние афереза липопротеидов и терапии аторвастатином на состояние венозных анастомозов через 12 месяцев после хирургической реваскуляризации миокарда по данным ангиографического исследования.

3. Определить влияние афереза липопротеидов и терапии аторвастатином на динамику атеросклероза нативных артерий по данным коронарной ангиографии через 12 месяцев после операции хирургической реваскуляризации миокарда.

4. Изучить связь исходного уровня липидов крови, липопротеида(а), С-реактивного белка и молекул адгезии с состоянием венозных анастомозов и нативных коронарных артерий через год после коронарного шунтирования.

Научная новизна

Впервые у мужчин с ИБС и ГЛП показано, что проведение процедур КПФ в течение года после операции КШ в дополнение к терапии аторвастатином в максимально переносимой дозировке способствует снижению риска окклюзирующего поражения аутовенозных шунтов и стабилизации атеросклеротического поражения нативных коронарных артерий. Впервые в проспективном рандомизированном исследовании продемонстрирована прямая связь между исходным уровнем Лп(а) и развитием окклюзии коронарных аутовенозных анастомозов в течение года после КШ. У больных с ГЛП, получавших аторвастатин в максимально переносимой дозе, выявлена связь

исходной концентрации Р-селектина с частотой окклюзии венозных анастомозов в течение 3 месяцев после КШ.

Практическая значимость

На фоне проведения процедур каскадной плазмофильтрации у больных после операции коронарного шунтирования с ГЛП отмечено значимое снижение уровня ХС ЛНП и Лп(а) по сравнению с монотерапией аторвастатином. Это сопровождалось как снижением частоты окклюзионного поражения венозных анастомозов, так и торможением прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях в течение первого года после хирургической реваскуляризации миокарда. Агрессивная гиполипидемическая терапия с применением афереза липопротеидов создает предпосылки к улучшению клинического прогноза у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла и ГЛП, не поддающейся коррекции медикаментозной терапией, что требует дополнительного изучения в рамках крупных рандомизированных исследований. Выявленная значимая связь уровня Лп(а) с частотой окклюзионного поражения венозных шунтов через год после КШ позволяет использовать данный показатель в качестве предиктора риска окклюзии аутовенозных шунтов.

Внедрение в практику полученных результатов. Результаты работы внедрены в научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация диссертации. Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 16.02.2015 г., протокол №22. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ. Основные положения работы были доложены на 81-м конгрессе Европейского общества по атеросклерозу 2-5 июня 2013 (Лион, Франция) и 82-м конгрессе - 31 мая-3 июня 2014 (Мадрид, Испания).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, который содержит 163 источников. В работе приведены 28 таблиц и 20 рисунков.

Материал и методы

В исследование включено 50 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет со стенокардией напряжения III-IV функционального класса, которым была выполнена операция КШ в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (руководитель – академик РАН, д.м.н., проф. Р.С. Акчурина). Критерием включения в исследование явилось наличие у больного уровня ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами. За максимально переносимую принята наибольшая доза в пределах максимально допустимой (20-80 мг), не вызывающая трехкратного повышения уровня трансаминаз и/или пятикратного подъема уровня креатинкиназы (КК). Критериями исключения из исследования явились острый коронарный синдром, любые некоронарные оперативные вмешательства в последние 3 месяца, острые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания, СД 1 или 2 типа, дисфункции щитовидной железы, печени, почек; в исследование не вошли пациенты с плохим венозным доступом. Непосредственно перед выпиской из стационара больные были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: группа активного лечения (n=25) – КПФ в сочетании с аторвастатином; контрольная группа (n=25) – монотерапия аторвастатином в максимально переносимой дозе.

Общеклинические методы обследования больных

Проводилась оценка наличия классических факторов риска атеросклероза: возраст, артериальная гипертензия, статус курения, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. При

включении в исследование все пациенты предварительно получали терапию статинами.

Лабораторные методы обследования

Определение концентрации общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛВП, Лп(а), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), КК, глюкозы, мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови выполняли по стандартной методике на анализаторе «Arhitect–С 8000» (Abbott, США) с использованием коммерческих наборов этой же фирмы в лаборатории клинической биохимии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (руководитель - д.м.н. проф. В.Н. Титов). Анализ уровня ХС ЛНП производили по формуле Фридвальда. Определение концентрации Лп(а) до и после каждой процедуры КПФ, а также уровня молекул межклеточной адгезии (ICAM)-1, молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, Р- и Е-селектинов исходно, через 3 месяца и через год после операции КШ проводили с помощью иммуноферментного анализа в лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (рук. - проф., д.б.н. С.Н. Покровский).

Определение средней концентрации липидов крови между процедурами проводилось с помощью формулы А. Kroon: $C_{mean} = C_{min} + K \times (C_{max} - C_{min})$, где $C_{max/min}$ – уровень холестерина непосредственно до/после процедуры афереза, K – расчетный коэффициент (0,73).

Инструментальные методы обследования

Перед операцией КШ, через 3 месяца и 1 год больным проводили электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию и нагрузочный тест (велоэргометрия или тредмил-тест по стандартному протоколу BRUCE) в отделе новых методов диагностики (руководитель - д.б.н., проф. А.Н. Рогоза) и в отделе проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

КТ-ангиография проводилась через 3 месяца после операции КШ всем больным на 64 - спиральном компьютерном томографе Aquilion 64 (TOSHIBA,

Япония) на фоне болюсного введения 100-150 мл. контрастного препарата Омнипак (GE Healthcare, Ирландия). Оклюзией шунта считалось отсутствие пассажа контрастного вещества из аорты в дистальные отделы шунтированной артерии и визуализация «культы» в восходящем отделе аорты.

Коронарная ангиография и шунтография проводилась на рентгенангиографической установке Allura Xper FD 10 (PHILIPS Medical System, Нидерланды) через год после операции КШ. Все коронарограммы анализировались двумя независимыми специалистами, лишенным информации о группе лечения больных. При ангиографическом анализе была использована классификация Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца с делением коронарных артерий на 15 сегментов [Austen WG et al, 1975]. Оценка степени стенозирования нативных артерий проводилась методом количественного анализа на рабочей станции Xcelera 105122. В рамках исследования появление новых стенозов $\geq 30\%$ в исходно непораженных сегментах, окклюзии исходно проходимых артерий, а также увеличение степени стенозирования просвета исходно пораженных артерий более чем на 10% принималось за прогрессирование атеросклероза. Уменьшение степени сужения исходно стенозированных сегментов более чем на 10% оценивалось как регрессирование. Изменение степени стенозирования исходно пораженных сегментов коронарных артерий в пределах 10% расценивалось как стабилизация процесса [Brown G et al, 1990].

Критериями поражения шунтов явилось появление окклюзии или гемодинамически значимых стенозов $> 50\%$ [Lehnert P et al, 2015; Luca C et al, 2014]. Достоверным признаком окклюзии шунта считалось отсутствие пассажа контрастного вещества из аорты в дистальные отделы шунтированной артерии и визуализация "культы"; в сомнительных случаях выполнялась аортография в двух проекциях.

Каскадная плазмофильтрация проводилась 25 больным из группы афереза в отделении экстракорпоральных методов лечения клинико-

диагностического центра «МЕДСИ» (рук. – проф., д.м.н. Г.А. Коновалов) 1 раз в неделю в течение всего периода наблюдения.

На первом этапе за счет плазмасепаратора клетки крови отделялись от плазмы. После возвращения клеток крови в кровотоки пациента во фракционаторе происходило разделение плазмы на низко- и высокомолекулярные вещества. В рамках исследования использовались фракционаторы плазмы «Evaflux 5a»® (Kawasumi Lab. Inc., Япония), имеющий поры размером 300 ангстрем, что позволяет удалять атерогенные липопротеиды низкой и очень низкой плотности, Лп(а). Далее плазма крови, содержащая низкомолекулярные вещества, возвращалась в кровотоки больного.

Статистический анализ

Введение исходных данных проводилось с помощью программы Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 5.00.020 (MedCalc Software, Бельгия). В зависимости от характера распределения величин (нормальное или ненормальное) данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы (25%-75% квартили) соответственно. При сравнении показателей двух групп использовали критерий t Стьюдента или Вилкоксона. Для сравнения частотных данных в группах применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену использовали для сопоставления исследуемых параметров между собой. В случаях выявления значимой связи исследуемого параметра с поражением шунтов проводилось определение отношения шансов (ОШ), относительного риска, 95% доверительного интервала.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная характеристика больных

Исходно группы были сопоставимы по клинико-биохимическим параметрам (Таблица 1).

Таблица 1. Клинико-биохимическая характеристика групп.

Характеристика	Аферез, n=25	Контроль, n=25	p
Возраст, годы	55,6 ± 7,5	58,3 ± 5,9	0,17
Курение	13 (52%)	12 (48%)	1,00
Ожирение	6 (24%)	6 (24%)	1,00
Артериальная гипертония	18 (72%)	19 (76%)	1,00
Семейный анамнез ИБС	6 (24%)	3 (12%)	0,46
Инфаркт миокарда	14 (56%)	20 (80%)	0,13
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6±3,4	28,8±3,7	0,11
Атеросклероз сонных артерий ≥50%	6 (24%)	4 (16%)	0,73
Лп(а), мг/дл	37,0 ± 40,1	36,8 ± 40,2	0,99
Лп(а) ≥30мг/дл	9 (36%)	8 (32%)	1,00
ОХС, ммоль/л	5,3 ± 1,3	5,2 ± 1,1	0,94
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 1,3	2,2 ± 1,5	0,65
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,43
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0 ± 1,2	3,1 ± 1,1	0,77
Р-селектин, нг/мл	227,8±80,7	230,8±120,6	0,94
Е-селектин, нг/мл	64,1±30,0	53,4±26,5	0,28
VCAM, нг/мл	1097,3±926,4	1271,9±997,1	0,60
ICAM, нг/мл	22,4±5,9	23,3±6,5	0,67

Данные представлены как n (%) и M ± SD.

В группах афереза и контроля стеноз ствола левой коронарной артерии отмечен у 10 и 11 пациентов соответственно, трехсосудистое поражение коронарного русла - у 21 и 20 больных соответственно.

Характеристика использованных шунтов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика коронарных шунтов.

Характеристика	Аферез, n=77	Контроль, n=84	p
Одиночные венозные шунты	57 (85,1%)	56 (80%)	0,40
Секвенциальные венозные шунты	5 (7,5%)	7 (10%)	0,89
Y-образные венозные шунты	5 (7,5%)	7 (10%)	0,89
Количество дистальных венозных анастомозов: общее/на 1 больного	77 / 3,1	84 / 3,4	0,43
Маммарный шунт	23 (92%)	25 (100%)	0,49

Здесь и в таблице 3 данные представлены как n (%).

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включавшую дезагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину. При наличии показаний больным были назначены антагонисты кальциевых каналов, диуретики, непрямые антикоагулянты (Таблица 3). Средние дозы аторвастатина в группах афереза и контроля значимо не различались: $26,6 \pm 14,8$ мг/сут и $23,2 \pm 7,5$ мг/сут соответственно, $p=0,31$.

Таблица 3. Медикаментозная терапия после операции коронарного шунтирования.

	Аферез, n=25	Контроль, n=25	p
Аспирин	25 (100%)	25 (100%)	1,00
Клопидогрель	6 (24%)	6 (24%)	1,00
Бета-блокаторы	24 (96%)	21 (84%)	0,35
Ингибиторы АПФ	8 (32%)	8 (32%)	1,00
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	3 (12%)	2 (8%)	1,00
Антагонисты кальция	3 (12%)	1 (4%)	0,61
Аторвастатин	25 (100%)	25 (100%)	1,00
Диуретики	4 (16%)	1 (4%)	0,35
Антикоагулянты	1(4%)	3 (8%)	1,00

В течение первой недели после операции КШ в группе афереза повышение более чем на 3 верхние границы нормы уровня АСТ зарегистрировано у 2 (8%) пациентов, уровня АЛТ - у 2 (8%) больных, средние значения этих показателей составили 60 ± 95 и 79 ± 98 Ед/л соответственно. В группе контроля повышение уровня трансаминаз более чем на 3 верхние границы нормы не отмечено. Средние концентрации АСТ и АЛТ составили 25 ± 8 и 39 ± 15 Ед/л соответственно.

Оценка безопасности и эффективности КПФ

Всего было выполнено 896 процедур КПФ. В среднем проведено 36 ± 5 процедур на 1 больного. Все пациенты удовлетворительно перенесли процедуры КПФ. Осложнений, связанных с проведением афереза липопротеидов, отмечено не было.

Непосредственно после каждой процедуры КПФ отмечено значимое снижение уровня ОХС на 47%, ХС ЛНП на 59%, ХС ЛВП на 13% и Лп(а) на 49%. Следующим этапом проведен анализ динамики показателей липидного спектра и маркеров воспаления через 3 месяца и 1 год после операции КШ в группах афереза и контроля. На фоне проводимой терапии отмечено значимое снижение концентраций ОХС, ТГ и ХС ЛНП в обеих группах ($p < 0,05$) (Таблица 4). В группе афереза чаще отмечалось достижение уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л через год от начала лечения по сравнению с группой контроля (11 (44%) больных и 2 (8%) соответственно, $p < 0,01$). Сравнительный анализ показателей липидного спектра в группе афереза, скорректированной по формуле А. Kroon, с данными группы контроля, полученными при плановых визитах, выявил значимое снижение уровня ОХС и ХС ЛНП на фоне процедур КПФ по сравнению с медикаментозной терапией статинами (Таблица 5). Значимой динамики уровня молекул адгезии через 3 месяца и через год после операции КШ в группах афереза и контроля не выявлено.

Таблица 4. Динамика уровня липидов и маркеров воспаления в группах афереза и контроля.

	Исходные значения		Через 3 месяца		Через год	
	Аферез	Контроль	Аферез	Контроль	Аферез	Контроль
ОХС, ммоль/л	5,2±1,3; 4,99 (4,1-6,1)	5,3±1,3; 5,0 (4,2-6,2)	4,2±1,1; 3,8 (3,6-4,9)*	4,2±0,9; 4,1 (3,6-4,6)*	4,2±1,5; 3,9 (3,3-4,4)*	4,3±0,9; 4,2 (3,7-4,8)*
ТГ, ммоль/л	2,1±1,3; 1,7 (1,2-2,5)	2,2±1,5; 1,7 (1,2-2,7)	1,7±0,7; 1,5 (1,2-2,1) *	1,3±0,5; 1,2 (0,9-1,7) *	1,5±0,6; 1,4 (1,2-1,9)*	1,4±0,4; 1,4 (1,1-1,8)*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0±1,2; 2,8 (2,2-3,5)	3,1±1,1; 3,0 (2,3-3,7)	2,2±0,9; 1,9 (1,6-2,5) *	2,5±0,7; 2,5 (1,9-2,8) *	2,3±1,3; 2,1 (1,6-2,4) *	2,5±0,8; 2,5 (2,1-2,8)*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2; 1,0 (0,9-1,2)	1,1±0,3; 1,1 (0,9-1,2)	1,1±0,3; 1,0 (1,0-1,2)	1,1±0,2; 1,1 (1,0-1,2)	1,1±0,4; 1,0 (0,9-1,1)	1,1±0,2; 1,1 (1,0-1,2)
Лп(а), мг/дл	37,0±40,1; 15,0 (12,0-48,1)	36,8±40,2; 15,0 (12,0-48,1)	39,1±41,0; 15,4 (12-58,6)	34,3±45,5; 10,1 (3,0-63,0)	32,5±37,8; 15,0 (10,0-34,4)	34,4±45,7; 11,1 (1,6-56,5)
вчСРБ, мг/л	1,0±0,9; 0,8 (0,6-1,1)	1,1±0,9; 1,0 (0,7-1,1)	1,1±1,0; 0,9 (0,6-1,3)	1,6±1,4; 1,2 (0,8-1,7)	1,1±1,1; 0,8 (0,6-1,4)	1,3±0,9; 0,9 (0,7-1,5)
Фибриноген, г/л	4,1±0,9; 4,1 (3,5-4,7)	3,7±0,8; 3,6 (3,1-4,0)	3,4±0,7; 3,2 (3,0-3,6)	3,4±0,4; 3,4 (3,1-3,7)	4,0±1,2; 3,7 (3,2-4,1)	3,5±0,6; 3,5 (3,1-3,8)

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Данные представлены $M \pm SD$ и Me (25%-75%)

Таблица 5. Сравнительный анализ уровня липидов крови в группе афереза и контроля.

Показатели	Аферез, n=25	Контроль, n=25	p
ОХС, ммоль/л	3,7±0,8	4,3±0,9	0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	1,8±0,7	2,5±0,8	0,01
Лп(а), мг/дл	25,4±41,5	34,4±45,7	0,47

Данные представлены $M \pm SD$.

На фоне проведения афереза липопротеидов клиническое состояние пациентов сохранялось стабильным в течение года после КШ. В группе афереза отмечено возобновление клиники стенокардии лишь у одного больного с окклюзией венозного шунта к диагональной артерии, что потребовало эндоваскулярного лечения нативной артерии. В группе контроля у одного пациента с возобновлением стенокардии напряжения III функционального класса на фоне окклюзии шунта к огибающей артерии и субтотального стеноза проксимального отдела венозного шунта к диагональной артерии выполнено стентирование нативной огибающей артерии и шунта к диагональной артерии.

Влияние афереза на состояние венозных шунтов

При проведении компьютерной томографии с контрастированием в течение первых 3 месяцев после КШ выявлено 3 (4%) окклюзии венозных шунтов в группе афереза и 9 (11%) в группе контроля, $p=0,13$. Через год после операции у 9 (36%) больных в группе афереза и у 13 (52%) в группе контроля отмечено хотя бы одно окклюзионное поражение венозных шунтов ($p=0,39$). В группе КПФ выявлена окклюзия 23 (27,4%) шунтов из 84, в группе контроля – 11 (14,3%) из 77 ($p=0,05$) (Таблица 6). Значимых отличий между группами по наличию стенозирования $>50\%$ венозных шунтов не продемонстрировано: 5 стенозов в группе афереза и 7 в группе контроля, $p=0,89$.

Таблица 6. Сравнительная характеристика групп по частоте окклюзий аутовенозных шунтов.

	Аферез n=25/77	Контроль n=25/84	ОШ; 95% ДИ; p
Количество окклюзированных шунтов через 3 месяца после КШ	3 (3,9%)	9 (10,7%)	0,34; 0,09-1,30; 0,11
Количество окклюзированных шунтов через 1 год после КШ	11 (14,3%)	23 (27,4%)	0,44; 0,20-0,98; 0,05
Количество больных с окклюзиями венозных шунтов	9 (36%)	13 (52%)	0,52; 0,17-1,61; 0,39

Данные представлены как n (%). ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

В крупном наблюдательном исследовании было показано, что частота окклюзионного поражения аутовенозных шунтов в течение первого года после КШ достигала 22% [Sabik JF 3rd et al, 2005], что сопоставимо с нашими данными, полученными в группе контроля (27,4%), тогда как в группе афереза этот показатель был значимо ниже - 14,3%. Поражение венозных анастомозов в течение первого года после операции КШ может быть связано с одним из 3 процессов: тромбоз, неоинтимальная гиперплазия, атеросклероз [Lau GT et al, 2004; Shukla N, Jeremy JY, 2012]. Принимая во внимание плеiotропные эффекты экстракорпорального лечения, включая снижение концентрации провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, улучшение вязкости крови, функции эндотелия, перфузии на микроциркуляторном уровне, можно предположить влияние КДФ на процессы тромбообразования, определяющих частоту окклюзии в раннем послеоперационном периоде [Dihazi H et al, 2008; Ramunni A et al, 2009]. К завершению первого года после хирургической реваскуляризации миокарда при поражении венозных шунтов начинает доминировать атеросклеротический процесс [Motwani JG, Topol EJ, 1998;

Peuykar S et al, 2004; Hassantash SA et al, 2008]. Как показано в нашем исследовании, гиполипидемическое и плейотропное влияние процедур КПФ сопровождается снижением частоты окклюзии венозных анастомозов на 56% по сравнению с группой контроля, что свидетельствует в пользу применения данного метода с целью увеличения сроков функционирования шунтов.

Влияние афереза липопротеидов на динамику атеросклероза коронарных артерий

Общее количество проанализированных сегментов составило 750 (по 375 в каждой группе). В группе афереза признаки атеросклеротического поражения исходно отмечены в 181 сегменте, из них 49 гемодинамически незначимых (менее 50%), 29 пограничных (50-69%), 76 гемодинамически значимых стенозов (70-99%) и 27 окклюзий. В группе контроля эти показатели составили 185, 40, 31, 88 и 27 соответственно ($p=0,62$).

За время наблюдения признаки прогрессирования атеросклероза коронарных артерий выявлены в 26 (14,2%) сегментах в группе афереза и 50 (25,0%) сегментах в группе контроля, регрессирование в 30 (16,4%) и 19 (9,5%) сегментах, стабилизация в 127 (69,4%) и 131 (65,5%) сегменте соответственно ($\chi^2=9,37$, $p<0,01$) (рисунок). За время исследования в группе афереза в исходно непораженных сегментах отмечено появление 2 (0,5%) новых стенозов ($> 30\%$) и в группе контроля- 14 (7%) ($p<0,01$).

По данным коронарошунтографии через год после КШ выявлена окклюзия 15 исходно проходимых коронарных артерий в группе афереза и 26 в группе контроля ($p=0,18$).

Ранее было доказано прогрессирование атеросклеротического процесса в нативных коронарных артериях у больных после КШ, что может служить причиной рецидива стенокардии и последующей повторной реваскуляризации миокарда [Alderman EL et al, 2004]. В нашем исследовании в группе афереза продемонстрирована стабилизация атеросклеротического поражения в шунтированных и нешунтированных коронарных артериях по сравнению с группой контроля. По всей видимости, положительное влияние КПФ на

течение атеросклероза обусловлено более частым достижением уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л: у 11 больных (44%) группы афереза в сравнении с 2 пациентами (8%) в группе контроля, $p < 0,01$. Кроме того, усредненное значение ХС ЛНП, вычисленное по формуле Кгооп, в группе афереза составило $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л, в группе контроля средняя концентрация этого показателя – $2,5 \pm 0,8$ ммоль/л. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная связь между проведением процедур афереза и прогрессированием атеросклероза в коронарных артериях ($r = -0,326$; $p = 0,02$), а также появлением новых стенозов в коронарном русле ($r = -0,386$; $p = 0,01$).

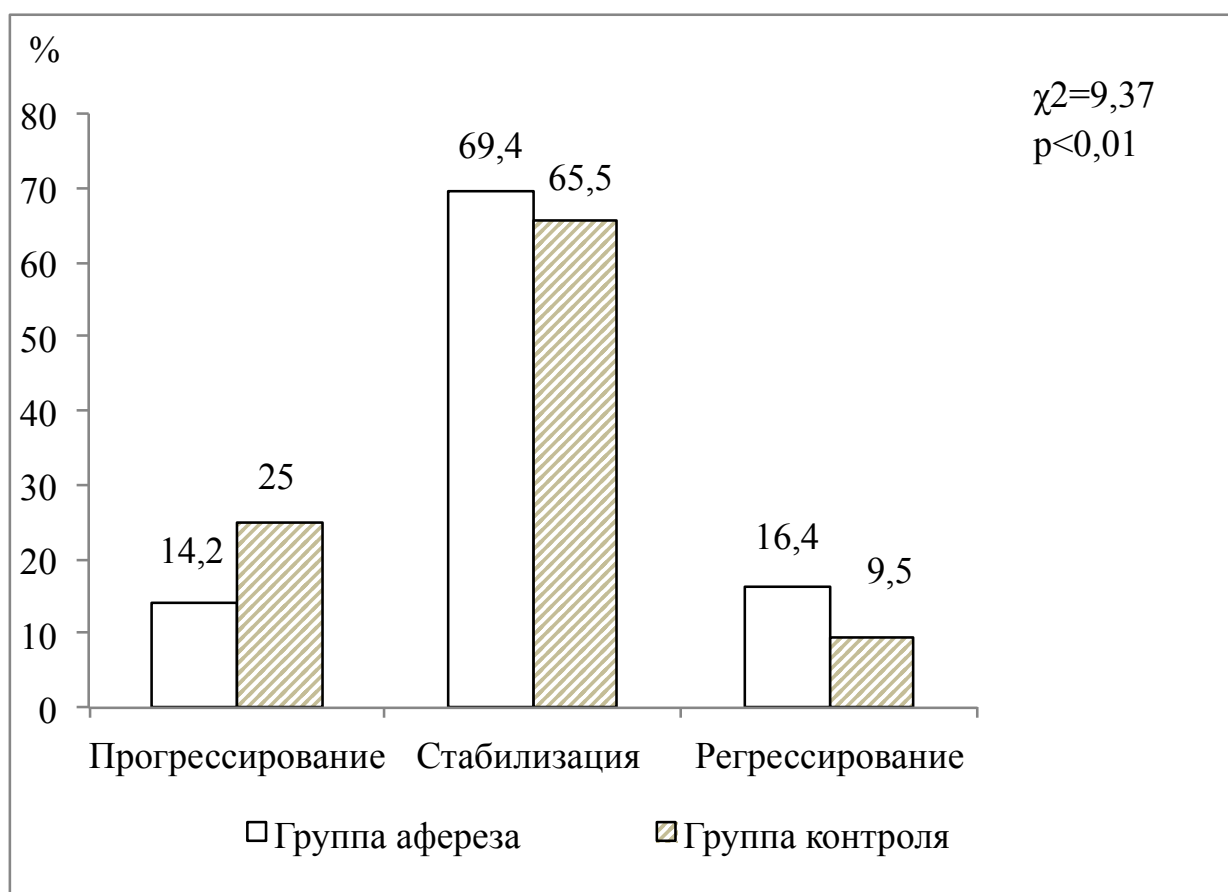


Рисунок. Динамика атеросклероза в пораженных сегментах нативных коронарных артерий.

Таким образом, в рамках нашего исследования продемонстрировано положительное влияние афереза липопротеидов на течение коронарного

атеросклероза в нативных артериях за счет стабилизации и регрессирования атеросклеротических бляшек.

Связь уровня липидов, С-реактивного белка и молекул адгезии с состоянием венозных анастомозов и нативных коронарных артерий

При изучении связи исходного уровня липидов, вчСРБ и молекул адгезии с частотой окклюзионного поражения венозных шунтов выявлена корреляция между уровнем Лп(а) и частотой окклюзии венозных анастомозов через 1 год после операции КШ ($r=0,429$, $p<0,01$) в общей группе. Как через 3 месяца, так и через год после операции КШ не отмечено связи между другими исследуемыми биомаркерами и окклюзированием венозных шунтов (Таблица 7).

Таблица 7. Анализ связи показателей липидного спектра, СРБ и молекул адгезии с частотой окклюзии венозных шунтов через 3 месяца и через год после операции коронарного шунтирования в общей группе.

	Окклюзия шунтов через 3 месяца	Окклюзия шунтов через год
ХС ЛНП	$r= 0,113$	$r= 0,072$
	$p= 0,433$	$p= 0,618$
ТГ	$r= 0,089$	$r= 0,161$
	$p= 0,545$	$p= 0,270$
Лп(а)	$r= 0,083$	$r= 0,429$
	$p= 0,584$	$p= 0,003$
вчСРБ	$r= 0,134$	$r= 0,261$
	$p= 0,399$	$p= 0,095$
Е-селектин	$r= 0,161$	$r= 0,062$
	$p= 0,364$	$p= 0,728$
Р-селектин	$r= 0,277$	$r= 0,305$
	$p= 0,102$	$p= 0,071$
ICAM	$r= 0,153$	$r= 0,084$
	$p= 0,387$	$p= 0,638$
VCAM	$r= 0,004$	$r= 0,035$
	$p= 0,983$	$p= 0,845$

Представлен r - коэффициент корреляции Спирмена, p -уровень значимости.

В подгруппе больных с окклюзированными венозными анастомозами уровень Лп(а) был несколько выше по сравнению с пациентами с функционирующими венозными шунтами, однако, эта разница была недостоверной: 49 ± 46 против 27 ± 31 мг/дл, $p = 0,06$. Принимая во внимание выявленную связь исходного уровня Лп(а) с наличием окклюзии венозных анастомозов через 12 месяцев после операции КШ, все участники исследования были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня Лп(а). В подгруппе пациентов с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл отмечена окклюзия 19 венозных анастомозов из 45 (42%), среди больных с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл – 15 из 116 (13%) (ОР 3,27, 95% ДИ 1,82 - 5,85, $p < 0,001$). Трехкратное увеличение риска окклюзии венозных шунтов у больных с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл в нашем исследовании соотносится с данными длительного проспективного наблюдения, в рамках которого доказана связь повышенного уровня Лп(а) с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта миокарда (ОР 2,98, 95% ДИ 1,76-5,03, $p < 0,001$), возврата стенокардии напряжения и повторной реваскуляризации миокарда ЛЖ (ОР 3,47, 95% ДИ 2,48-4,85, $p < 0,001$) [Ezhov MV et al, 2014]. Принимая во внимание особенности строения Лп(а), в частности сходство с ХС ЛНП и плазминогеном, предполагается его важная роль не только в процессах атерогенеза, но и тромбообразования за счет подавления фибринолиза [Koschinsky ML et al, 2004]. Терапия статинами не оказывает существенного влияния на концентрацию Лп(а). Единственным эффективным методом снижения уровня Лп(а) в настоящее время считается его экстракорпоральное удаление из кровотока. В последние годы в целом ряде рандомизированных исследований показано, что применение ингибиторов белка пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), в частности эволокумаба, приводит к значимому снижению уровня ХС ЛНП и Лп(а) [Raal FJ et al, 2015, Raal FJ et al, 2014; Koren MJ et al, 2014]. Мы полагаем, что в недалеком будущем применение препаратов данного класса может быть оправданным у больных категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в

частности после операции КШ и при наличии высокого уровня ХС ЛНП и Лп(а).

При проведении анализа связи исходных показателей липидного спектра, вчСРБ и молекул адгезии с риском окклюзии венозных шунтов в группе афереза выявлена прямая связь только уровня Лп(а) с наличием окклюзии шунтов спустя 12 месяцев от начала терапии ($r=0,462$; $p=0,03$).

В группе контроля выявлена прямая связь исходного уровня Р-селектина с окклюзированием венозных анастомозов в течение 3 месяцев после КШ ($r=0,460$, $p=0,048$) и исходного уровня Лп(а) с частотой окклюзии венозных шунтов через год после КШ ($r=0,433$, $p=0,039$). Повышенный уровень Р-селектина может отражать повышенную активность тромбоцитов и склонность к тромбозам, что проявляется окклюзией венозных шунтов в течение первых 3 месяцев. Отсутствие связи Р-селектина с риском ранней окклюзии венозных анастомозов в группе КПФ объясняется плейотропным эффектом афереза липопротеидов, заключающееся в снижении концентрации провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, улучшении вязкости крови, на фоне чего вероятность тромботического процесса может снижаться [Dihazi H et al, 2008; Ramunni A et al, 2009].

Выявлена обратная связь между исходным уровнем ОХС и ХС ЛНП и регрессированием атеросклероза в коронарных артериях: $r=-0,324$, $p=0,02$ и $r=-0,400$, $p=0,004$ соответственно (Таблица 8).

Таким образом, в рамках сравнительного исследования впервые продемонстрировано, что проведение афереза липопротеидов на фоне терапии аторвастатином в течение года после КШ ассоциируется с улучшением функционирования венозных анастомозов и стабилизацией атеросклеротических изменений коронарных артерий у больных со стабильной ИБС и гиперлипидемией.

Таблица 8. Анализ связи основных биохимических параметров с динамикой атеросклероза в нативных коронарных артериях через год после операции коронарного шунтирования (n=50).

	ОХС	ХС ЛНП	Лп(а)	вчСРБ
Прогрессирование атеросклероза	r= 0,258	r= 0,193	r= 0,219	r= 0,262
	p=0,071	p=0,179	p=0,144	p=0,094
Стабилизация атеросклероза	r= 0,03	r= 0,017	r= -0,028	r= 0,099
	p=0,814	p=0,908	p=0,856	p=0,533
Регрессирование атеросклероза	r= -0,324	r= -0,400	r= 0,093	r= -0,124
	p=0,002	p=0,004	p=0,538	p=0,435

Представлен r - коэффициент корреляции Спирмена, p -уровень значимости.

Выводы:

1. Каскадная плазмофильтрация является эффективным и безопасным методом достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с гиперлипидемией, перенесших операцию коронарного шунтирования.

2. На фоне проведения процедур каскадной плазмофильтрации отмечено значимое снижение частоты окклюзии венозных анастомозов на 56% в течение первого года после операции коронарного шунтирования.

3. У больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, применение процедур каскадной плазмофильтрации в течение года способствует замедлению прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях .

4. Уровень Лп(а) более 30 мг/дл ассоциируется с трехкратным увеличением риска окклюзии венозных анастомозов в течение первого года после операции коронарного шунтирования.

5. Выявлена прямая связь между уровнем Р-селектина и частотой поражения венозных анастомозов в первые три месяца после операции аортокоронарного шунтирования у больных, получавших максимально переносимую терапию аторвастатином. Не отмечено связи между исходным уровнем липидов крови, С-реактивного белка, Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 и риском развития окклюдизирующего поражения венозных шунтов.

Практические рекомендации.

1. У больных с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности более 2,6 ммоль/л на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии целесообразно применение афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования для улучшения функционирования венозных шунтов.

2. Перед проведением операции коронарного шунтирования рекомендуется определение уровня липопротеида(а) в сыворотке крови с целью оценки риска развития окклюдизирующего поражения венозных анастомозов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Митрошкин М.Г., Матчин Ю.Г., Сафарова М.С., Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Кухарчук В.В. Морфологические особенности атеросклеротических бляшек в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестник, 2013; 8: 35-40.
2. Аджиев Р.Н., Сафарова М.С., Ежов М.В., Матчин Ю.Г. Агрессивная липидснижающая терапия до и после реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Медицинский совет 2013; 4: 55-61.
3. Аджиев Р.Н., Сафарова М.С., Ежов М.В. Значение липотропной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца до и после реваскуляризации миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9: 564-569.
4. Уткина О.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Байда С.М., Аджиев Р.Н., Хаустов А.И., Коновалов Г.А., Покровский С.Н. Влияние специфического и полуселективного методов ЛНП афереза на концентрацию подфракций липопротеидов. Эфферентная терапия. 2013; 19: 56.
5. Ezhov MV, Il'ina LN, Adzhiev RN, Afanasieva OI, Safarova MS, Vlasova EE., Adamova IY, Konovalov GA, Pokrovsky SN. Lipoprotein apheresis during the first-year after CABG in patients with hyperlipidemia. 81 EAS, Lyon, France, May 2013. 991A.
6. Adzhiev R., Ezhov M., Safarova M., Afanasieva M., Berestetskaya Yu., Konovalov G., Pokrovsky S. Lipoprotein(a) and cell adhesion molecules as predictors of vein graft occlusion in post-cabg patients receiving lipoprotein apheresis. Atherosclerosis 2014; 235:62.
7. Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Ильина Л.Н., Афанасьева О.И., Власова Э.Е., Матчин Ю.Г., Коновалов Г.А., Покровский С.Н. Влияние афереза липопротеидов на проходимость аутовенозных шунтов в течение первого года после операции коронарного шунтирования у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к терапии статинами. Тезисы 54 Юбилейной Всероссийской

конференции «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки», Москва 9-10.6.2014, с.9.

8. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Ежов М.В., Сафарова М.С., Артемьева Н.В., Аджиев Р.Н., Покровский С.Н. Влияние метода каскадной плазмофильтрации на спектр подфракций липопротеидов низкой плотности в плазме крови больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014;54:10-15.

9. Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Ильина Л.Н., Афанасьева О.И., Власова Э.Е., Матчин Ю.Г., Коновалов Г.А., Акчурин Р.С., Покровский С.Н. Влияние афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования на течение атеросклероза в аутовенозных шунтах и нативных коронарных артериях у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к медикаментозной терапии. Кардиологический вестник. 2014; 9:70-75.

10. Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Матчин Ю.Г., Ильина Л.Н., Афанасьева О.И., Власова Э.Е., Коновалов Г.А., Акчурин Р.С., Покровский С.Н. Влияние афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования на течение атеросклероза в нативных коронарных артериях у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к медикаментозной терапии
Тезисы Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «70 лет борьбы за жизнь», 1-2.6.15, с.56.

11. Ezhov M, Ilina L, Afanasieva O, Safarova M, Adzhiev R, Matchin Y, Pokrovsky S. Lipoprotein Apheresis for Coronary Atherosclerosis Stabilization in Post-Coronary Artery Bypass Grafting Patients with a Refractory Hypercholesterolemia. Circulation 2015;132 Suppl 3:4020.

Список сокращений

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГЛП	Гиперлипидемия
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КК	Креатинкиназа
КШ	коронарное шунтирование
ХС ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ЛЖ	левый желудочек
ХС ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
Лп(а)	липопротеид(а)
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ОХС	общий холестерин
ТГ	триглицериды
ICAM-1	молекула межклеточной адгезии-1
VCAM-1	молекула адгезии сосудистых клеток-1