

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 – 2016

Список сокращений и условных обозначений

| | |
|--------|--|
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АПФ | ангиотензин-превращающий фермент |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| вчСРБ | высокочувствительный С-реактивный белок |
| ГЛП | гиперлипидемия |
| ДИ | доверительный интервал |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| КК | креатинкиназа |
| КПФ | каскадная плазмофильтрация |
| КШ | коронарное шунтирование |
| ЛЖ | левый желудочек |
| Лп(а) | липопротеид(а) |
| ОР | относительный риск |
| ОШ | отношение шансов |
| ОХС | общий холестерин |
| ТГ | триглицериды |
| ХС ЛВП | холестерин липопротеидов высокой плотности |
| ХС ЛНП | холестерин липопротеидов низкой плотности |
| ICAM-1 | молекула межклеточной адгезии-1 |
| VCAM-1 | молекула адгезии сосудистых клеток-1 |

Характеристика работы

Актуальность проблемы. ИБС - самая распространенная причина смерти населения экономически развитых стран. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в 2014 г от ИБС умерло 492 тыс. человек [Росстат, 2015]. По данным статистического анализа в 10 ведущих клиниках РФ 18% больных после коронарной ангиографии были направлены на КШ в связи с выявленным тяжелым атеросклерозом коронарного русла (Бокерия Л.А. и др., 2011). В клинической практике при наличии гемодинамически значимого стеноза передней нисходящей коронарной артерии в качестве шунта используется внутренняя грудная артерия, в случаях поражения огибающей коронарной 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 за период 1972 - 1999 гг: 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 Лп(а), ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП с обострением ИБС в течение двух лет после хирургической реваскуляризации миокарда 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 (ОР 2,98, 95% 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 результатам 12-месячного наблюдения за больными ($n=113$) после операции КШ применение статинов с достижением уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл сопровождалось улучшением проходимости венозных шунтов - 95,7% vs 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 пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, Лп(а) < 30 мг/дл [Российское кардиологическое общество, Национальное Общество по изучению Атеросклероза и Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, 2012]. По данным исследования DYSIS (The DYSlipidemia International Study) - 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. и др., 2012). Одной из возможных причин отсутствия достижения целевых значений ХС ЛНП является ГЛП, рефрактерная к терапии статинами. Применение афереза липопротеидов у больных с рефрактерной ГЛП рекомендовано после реваскуляризации миокарда ЛЖ, а также у больных ИБС и уровнем Лп(а) > 60 мг/дл [Российское кардиологическое общество, Национальное Общество по изучению Атеросклероза и Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, 2012].

Исследование влияния афереза липопротеидов в течение года после КШ на состояние коронарного русла не проводилось. Представляется актуальной работа по изучению влияния 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 КШ у больных с ГЛП и невозможностью достижения уровня ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии.

Задачи.

1. Изучить эффективность и безопасность курса афереза липопротеидов в течение 12 мес после операции КШ.
2. Оценить влияние афереза липопротеидов и терапии аторвастатином на состояние венозных анастомозов через 12 мес 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 мес после операции хирургической реваскуляризации миокарда.
4. Изучить связь исходного уровня липидов крови, Лп(а), СРБ и молекул адгезии с состоянием венозных анастомозов и нативных коронарных артерий через год после КШ.

Научная новизна. Впервые у мужчин с ИБС и ГЛП показано, что проведение процедур КДФ 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 ГЛП, принимавших аторвастатин в максимально переносимой дозе, выявлена связь исходной концентрации Р-селектина с частотой окклюзии венозных анастомозов в течение 3 мес после КШ.

Практическая значимость. На фоне проведения процедур каскадной плазмофильтрации после операции КШ у больных с ГЛП отмечено значимое снижение уровней 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 тяжелым атеросклеротическим поражением коронарного русла и ГЛП, не поддающейся коррекции медикаментозной терапией, что требует дополнительного изучения в рамках крупных рандомизированных исследований. Обнаруженная 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.

Положения, выносимые на защиту.

1. КПФ может быть использована в качестве одного из методов профилактики окклюзии венозных анастомозов в течение первого года после операции КШ у больных с ГЛП, не поддающейся медикаментозной коррекции.

2. В случае рефрактерной ГЛП у больных, перенесших КШ, применение афереза липопротеидов является оправданным методом достижения целевых значений ХС ЛНП.

3. Повышенные уровни Р-селектина и Лп(а) могут быть использованы в качестве предикторов окклюзионного поражения венозных анастомозов в течение 3 и 12 месяцев после операции КШ, соответственно

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, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК. 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 121 странице компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы, результаты исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, который содержит 163 источников. Работа содержит 28 таблиц и 20 рисунков.

Материал и методы

В исследование включены 50 мужчин в возрасте 36 - 68 лет со стенокардией напряжения III-IV функционального класса согласно классификации Канадского сердечно - сосудистого общества (Camreau L, 1976), 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 $\geq 2,6$ ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами. За максимально переносимую принята наибольшая доза в пределах максимально допустимой (20-80 мг/сут), не вызывающая трехкратного повышения уровня трансаминаз и/или пятикратного подъема уровня КК. Критериями исключения явились острый коронарный синдром, любые некоронарные оперативные вмешательства в последние 3 мес, острые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания, сахарный диабет, 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

Изучались классические факторы риска атеросклероза: возраст, артериальная гипертензия, статус курения, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. При включении в исследование все пациенты предварительно получали терапию аторвастатином. Эффективность максимально переносимой дозы статина оценивалась в течение 3 мес.

Лабораторные методы обследования

Определение концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛВП, Лп(а), АСТ, АЛТ, КК, глюкозы, мочевой кислоты, вЧСРБ в сыворотке крови выполняли по стандартной методике на анализаторе «Architect–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). Вычисление уровня ХС ЛНП производили по формуле: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$ (Friedewald W, 1972). Концентрации Лп(а) до и после каждой процедуры КПФ, а также уровня ICAM-1, VCAM-1, Р- и Е-селектинов исходно, через 3 мес и через год после операции КШ определяли с помощью иммуноферментного анализа в лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (рук. - проф., д.б.н. С.Н. Покровский).

Среднюю концентрацию липидов крови между процедурами вычисляли с помощью формулы: $C\ mean = C\ min + K \times (C\ max - C\ min)$ (Kroon A, 2000), где $C\ max/min$ – уровень холестерина непосредственно до/после процедуры афереза, K – расчетный коэффициент (0,73).

Инструментальные методы обследования

Перед операцией КШ, через 3 мес и 1 г больным выполняли 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.

Компьютерная томографию - ангиографию выполняли через 3 мес 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 считали отсутствие пассажа контрастного вещества из аорты в дистальные отделы шунтированной артерии и визуализация «культи» 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 анализировали два независимых специалиста, не владевшие информацией 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). Для оценки степени стенозирования нативных артерий использовали метод 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 $> 10\%$ рассматривали как прогрессирование атеросклероза. Уменьшение степени сужения исходно стенозированных сегментов $> 10\%$ оценивали как регрессирование. Изменение степени стенозирования исходно пораженных сегментов коронарных артерий в пределах 10% расценивали как стабилизацию процесса (Brown G, et al, 1990).

Критериями поражения шунтов явилось развитие окклюзии или гемодинамически значимых стенозов $> 50\%$ (Luca C, et al, 2014; Lehnert P, et al,

2015). Достоверным признаком окклюзии шунта считали отсутствие пассажа контрастного вещества из аорты в дистальные отделы шунтированной артерии и визуализация "культы"; в сомнительных случаях выполнялась аортография в двух проекциях.

КПФ выполнена у 25 больных из группы афереза в отделении экстракорпоральных методов лечения клиничко-диагностического центра «МЕДСИ» (рук. – проф., д.м.н. Г.А. Коновалов) с частотой 1 раз в нед 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 проводили 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% квантили), 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 определяли ОШ, ОР, 95% ДИ.

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 |
| ТГ, 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 |

Примечание: 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 |

Примечание: данные представлены как n (%).

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включавшую дезагреганты, β - адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину. При наличии показаний больным были назначены антагонисты кальциевых каналов, диуретики, непрямые антикоагулянты (таблица 3). В группе афереза аторвастатин был назначен в дозе 10 мг/сут 2 больным, 20 мг/сут - 15 участникам исследования, 40 мг/сут - 7 пациентам и 80 мг/сут - 1 больному. В группе контроля 21 пациенту предписан прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут и 4 больным – в дозе 40 мг/сут. Средние дозы аторвастатина в группах афереза и контроля значимо не различались - $27,2 \pm 14,9$ мг/сут и $23,2 \pm 7,5$ мг/сут, соответственно ($p = 0,24$).

Таблица 3. Медикаментозная терапия после операции КИШ.

| | Аферез, n=25 | Контроль, n=25 | p |
|--------------------------------------|--------------|----------------|------|
| Аспирин | 25 (100%) | 25 (100%) | 1,00 |
| Клопидогрель | 6 (24%) | 6 (24%) | 1,00 |
| β - адреноблокаторы | 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 |

Примечание: данные представлены как n (%).

На фоне терапии аторвастатином у 25 пациентов отмечено повышение уровня АЛТ > 40 Ед/л с или без повышения концентрации АСТ > 34 Ед/л. Средние концентрации АСТ и АЛТ составили 43 ± 70 и 60 ± 73 Ед/л, соответственно. В течение первой недели после операции КШ в группе афереза повышение уровня АСТ более чем на 3 верхние границы нормы зарегистрировано у 2 (8%) пациентов, уровня АЛТ - у 2 (8%) больных. В группе контроля повышение уровня трансаминаз более чем на 3 верхние границы нормы не отмечено.

Оценка безопасности и эффективности КПФ

Всего было выполнено 896 процедур КПФ, в среднем - 36 ± 5 процедур на 1 больного. Все пациенты удовлетворительно перенесли процедуры КПФ. Осложнения, связанные с проведением афереза липопротеидов, отсутствовали.

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 выполнен анализ динамики показателей липидного спектра и маркеров воспаления через 3 мес и 1 год после операции КШ в группах афереза и контроля. На фоне 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 (Kroon A, 2000), с показателями 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 мес и через год после операции КШ в группах афереза и контроля не отмечено.

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

| | Исходные значения | | Через 3 мес | | 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.

Примечание: 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 |

Примечание: данные представлены $M \pm SD$.

На фоне 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 коронарной артерии и шунта к диагональной коронарной артерии.

Влияние афереза на состояние венозных шунтов

При проведении КТ с контрастированием в течение первых 3 мес 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 мес 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 |

Примечание: данные представлены как n (%).

В рамках настоящего исследования было показано, что частота окклюзионного поражения аутовенозных шунтов в течение первого года после КШ в группе больных, получавших монотерапию аторвастатином, достигала 27,4%, тогда как в группе пациентов, проходивших процедуры КПФ в дополнение к терапии статинами, 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. Принимая во внимание плейотропные эффекты экстракорпорального лечения, включая снижение концентрации провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, улучшение вязкости крови, функции эндотелия, перфузии на микроциркуляторном уровне, можно предположить влияние КПФ на процессы тромбообразования, определяющих частоту окклюзии в раннем послеоперационном периоде. К завершению первого года после хирургической реваскуляризации миокарда при поражении венозных шунтов начинает доминировать атеросклеротический процесс. Как показано в представленном 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 развитие 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 (<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 1). 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 диагностирована окклюзия 15 исходно проходимых коронарных артерий в группе афереза и 26 в группе контроля ($p=0,18$).

Обострение течения ИБС у больных после КШ может быть обусловлено не только развитием несостоятельности аортокоронарных шунтов, но и прогрессированием атеросклеротического процесса в нативных коронарных артериях. В рамках настоящего исследования 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 (44%) больных группы афереза в сравнении с 2

(8%) пациентами в группе контроля ($p < 0,01$). Кроме того, усредненное значение ХС ЛНП, вычисленное по формуле Kroon, 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 корреляционном анализе 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 ($r = -0,386$; $p = 0,01$).

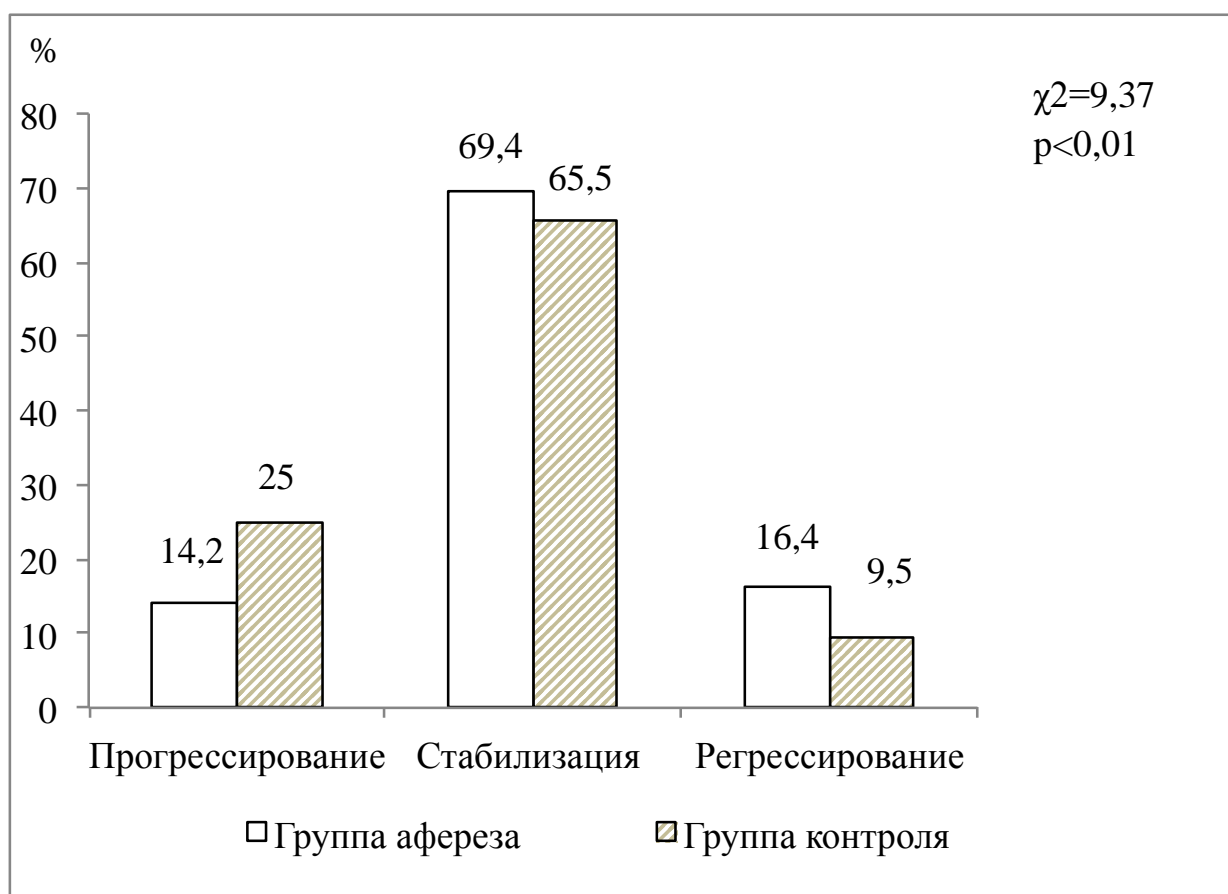


Рис. 1. Развитие атеросклероза в пораженных сегментах нативных коронарных артерий.

Таким образом, в рамках исследования продемонстрировано положительное влияние афереза липопротеидов на течение коронарного атеросклероза в нативных артериях за счет стабилизации и регрессирования атеросклеротических бляшек.

Связь уровня липидов, СРБ 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 отмечена 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. Через 3 мес 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 мес и через год после операции КШ в общей группе.

| | Окклюзия шунтов через 3 мес | 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 | $r= 0,004$ | $r= 0,035$ |
| | $p= 0,983$ | $p= 0,845$ |

Примечание: 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 vs 27 ± 31 мг/дл ($p = 0,06$). Принимая во внимание выявленную связь исходного уровня Лп(а) с наличием окклюзии венозных анастомозов через 12 мес 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 (42%) венозных анастомозов из 45, среди больных с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл – 15 (13%) из 116 (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 сопровождается повышением риска сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, возврата стенокардии напряжения и повторной реваскуляризации миокарда ЛЖ. Принимая во внимание особенности строения данного липопротеида, в частности сходство с ХС ЛНП и плазминогеном, предполагается его важная роль не только в процессах атерогенеза, но и тромбообразования за счет подавления фибринолиза. 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. Важная роль Лп(а) в процессах тромбообразования и атерогенеза, а также ограниченный эффект статинов на данный липопротеид диктуют необходимость внедрения в клиническую практику нового класса гиполипидемических препаратов, ингибиторов белка пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), в частности эволокумаба, применение которых сопровождается значимым снижением уровня ХС ЛНП и Лп(а). 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 анализе 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 мес 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 мес 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 мес. 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.

В рамках представленного исследования в общей группе выявлена значимая связь уровня Лп(а) с риском окклюзии аутовенозных шунтов через 12 мес после операции КШ. Исходный уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл имел место у 15 больных. В группе афереза повышение концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл отмечено у 7 больных, Лп(а) ≥ 60 мг/дл – у 6 пациентов. В группе контроля зафиксировано повышение концентрации Лп(а) ≥ 30 и ≥ 60 мг/дл у 8 и 6 пациентов, соответственно. Таким образом, несмотря на проведение процедур КПФ, сопровождавшихся снижением уровня Лп(а) на 49%, концентрация данного показателя оставалась повышенной, что обуславливает связь исходного уровня Лп(а) с частотой окклюзии венозных шунтов через 1 год после операции КШ в группе афереза.

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 стабильной ИБС и ГЛП.

Таблица 8. Анализ связи основных биохимических параметров с динамикой атеросклероза в нативных коронарных артериях через год после операции КШ (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 |

Примечание: представлен r - коэффициент корреляции Спирмена, p - уровень значимости.

Выводы:

- Каскадная плазмофильтрация является эффективным и безопасным методом достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с гиперлипидемией, перенесших операцию коронарного шунтирования.
- На фоне выполнения процедур каскадной плазмофильтрации отмечено значимое снижение частоты окклюзии венозных анастомозов на 56% в течение первого года после операции коронарного шунтирования.
- У больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, применение процедур каскадной плазмофильтрации в течение года способствует замедлению прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях.
- Уровень липопротеида(a) ≥ 30 мг/дл ассоциируется с трехкратным увеличением риска окклюзии венозных анастомозов в течение первого года после операции коронарного шунтирования.
- Выявлена прямая связь между уровнем P-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, E-селектина, молекул межклеточной адгезии -1 и молекул адгезии сосудистых клеток -1 и риском развития окклюзирующего поражения венозных шунтов.

Практические рекомендации.

- У больных с уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л на фоне максимально переносимой гиполипидемической терапии целесообразно применение афереза липопротеидов в течение первого года после операции КШ для улучшения функционирования венозных шунтов.
- Перед операцией КШ рекомендуется определение уровня Лп(а) в сыворотке крови с целью оценки риска развития окклюзирующего 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», 1-2.6.2015, 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.