

В.В. Тишко, А.Н. Бельских, В.В. Тыренко,
Д.Н. Сизов, А.А. Соколов, М.В. Захаров,
О.Ю. Стрельникова, И.В. Гуляева, Т.В. Щебетаха

Влияние программного применения каскадной плазмофильтрации на метаболизм липидов у пациентов с липопротеид (а)-гиперлипидемией после коронарного стентирования

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Липопротеид (а)-гиперлипидемия является верифицированным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценено влияние программного лечения каскадной плазмофильтрацией на маркеры липидного метаболизма у пациентов стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих высокие уровни липопротеида (а). У 10 пациентов, перенесших коронарную ангиопластику и стентирование с уровнем липопротеида (а) более 500 мг/л, находящихся на программном лечении каскадной плазмофильтрацией в течение 6 месяцев регистрировали показатели липидного обмена. В образцах крови до и после каждой процедуры каскадной плазмофильтрации (ежемесячно) оценивались: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, малые плотные депозиты холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеид (а), апопротеин А-1, апопротеин В-100, окисленные липопротеиды низкой плотности, аутоантитела против окисленных липопротеидов низкой плотности. Выявлено, что у большинства пациентов исходные значения липопротеида (а), общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности были значительно выше нормы. Каскадная плазмофильтрация более чем на 50% снижала уровень липопротеида (а), холестерина липопротеидов низкой плотности, малых плотных депозитов холестерина липопротеидов низкой плотности, апопротеина В-100, окисленных липопротеидов низкой плотности. Установлено, что программное применение каскадной плазмофильтрации обладает выраженными липидснижающими эффектами и способно в короткие сроки повысить эффективность гиполипидемической терапии у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, каскадная плазмофильтрация, липопротеид (а), стентирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет остается главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Одним из факторов риска прогрессирования коронарного атеросклероза является высокий уровень липопротеида (а) (ЛП(а)) [10, 14]. В 2010 г. консенсус экспертов Европейского общества атеросклероза признал, что уровень ЛП(а) >500 мг/л, как и холестерин липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП), имеет причинную связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и является самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования ИБС, в том числе рестенозирования, у пациентов перенесших реконструктивные операции на коронарных артериях [6].

Перспективным подходом, направленным на уменьшение концентрации ЛП(а) и замедление прогрессирования атеросклероза и развитие рестенозов и окклюзий в послеоперационном периоде реваскуляризации миокарда у пациентов, рефрактерных к лекарственной терапии, являются методики афереза ЛПНП. Каскадная плазмофильтрация (КПФ) представляет собой одну из таких методик [7, 11, 21]. В ходе

экстракорпоральных процедур происходит не только удаление атерогенных липопротеидов, но и влияние на другие факторы патогенеза атеросклероза [16]. Изучение влияния КПФ на метаболизм липидов вызывает несомненный интерес с точки зрения изучения патогенеза атеросклероза и выбора новых мишеней для терапевтического воздействия.

Цель исследования. Оценить эффективность влияния программного лечения каскадной плазмофильтрацией на маркеры липидного метаболизма у пациентов, перенесших коронарную ангиопластику и стентирование и имеющих высокие уровни липопротеида (а).

Материалы и методы. В исследование было включено 10 мужчин в возрасте 55±2 лет со стабильной ИБС, документированной коронароангиографией с уровнем липопротеида (а) >500 мг/л. У всех пациентов была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование. В анамнезе у 3 пациентов было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ), 3 пациента име-

ли инфаркт миокарда, у одного пациента выявлен сахарный диабет 2 типа. Медикаментозное лечение включало клопидогрель по 75 мг, ацетилсалициловую кислоту по 100 мг в сутки, розувастатин по 10–20 мг или аторвастатин по 20–40 мг. Другие препараты, такие как β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецептора ангиотензина II назначались по показаниям. Все пациенты, участвующие в исследовании, имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, а также, резистентность к гиполипидемической терапии. Продолжительность исследования составила 6 месяцев от начала эфферентной терапии.

Забор образцов крови проводился согласно стандартному протоколу, применяемому к лабораторным методикам. Все пациенты перед началом программного лечения КДФ, а затем перед и после проведения каждой процедуры КДФ (один раз в месяц) на протяжении 6 месяцев, были обследованы на показатели липидного обмена и атерогенеза (общий холестерин (ОХ), триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (Х-ЛПОНП), апопротеин А-1 (АпоА-1), апопротеин В-100 (АпоВ-100), окисленные ЛПНП, аутоантитела против окисленных ЛПНП).

ОХ, триглицериды, Х-ЛПВП в сыворотке и плазме крови исследованы колориметрически фотометрически на анализаторе «Beckman Coulter» серии «AU» (Соединённые Штаты Америки). АпоА-1, АпоВ-100 (реактивы «BioSystems», Испания), ЛП(а), малые плотные депозиты Х-ЛПНП (реактивы «RANDOX», Великобритания) определяли иммунотурбидиметрически на анализаторе «Sapphire-400» (Япония). Окисленные ЛПНП и аутоантитела против ЛПНП определяли тест-системами «Diagnostics Inc.» (Канада) в полном соответствии с инструкцией изготовителя.

В качестве методики ЛПНП афереза использовали каскадную плазмофильтрацию. КДФ проводили на аппарате «OctoNova» фирмы «Diamed» (Германия) по вено-венозному контуру. В качестве фракционатора плазмы использовался сепаратор компонентов плазмы «Cascadeflo EC-50» фирмы «Asahi» (Япония) с размером пор 30 нм. В качестве антикоагулянта использовался гепарин (200 Ед/кг массы тела болюсно перед операцией, 1000 Ед/ч. постоянно капельно в дальнейшем). За сеанс производилась обработка 1–1,2 объема циркулирующей плазмы (45–50 мл/кг массы тела, 3000–4000 мл в среднем) и удалялось от 100 до 200 мл концентрата макромолекул. Перфузионное лечение осуществлялось в режиме дневного стационара. Циклы повторялись 1 раз в месяц на протяжении 12 месяцев. За 6 месяцев наблюдения было выполнено 60 операций КДФ.

Вариационно-статистическая обработка результатов проводилась с использованием электронных таблиц MS Excel и пакетов прикладных программ Statistica for Windows v.7,0. Применялись методы

описательной статистики. Рассчитывались среднее арифметическое (М) + стандартная ошибка среднего арифметического (SEM) и медиана (межквартильный промежуток (25–75%)). Достоверность изменения параметрических показателей до и после КДФ оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для парно связанных выборок. Для непараметрических показателей использовали критерий Вилкоксона для парно связанных выборок.

Результаты и их обсуждение. Обнаружен резистентный характер смешанной дислипидемии, обусловленной высокими уровнями ЛП(а), а также Х-ЛПНП в сыворотке крови исследуемых пациентов (табл. 1).

Медиана концентрации ЛП(а) превышала нормальные значения в 3,5 раза. Применение статинов не позволило достичь целевых значений Х-ЛПНП, которые превышали референтные значения в 2 раза у 5 пациентов. Медиана концентрации, как принято считать антиатерогенного Х-ЛПВП, находилась на нижней границе нормы. Одним из надежных показателей атерогенного сдвига служит увеличение отношения апоВ-100 к апоА-1. У большинства пациентов данное отношение высокое.

Регулярно выполняемые операции КДФ привели к статистически достоверному снижению всех контролируемых субстанций (табл. 2).

После КДФ выявлено достоверное ($p < 0,0001$) умеренное снижение Х-ЛПВП (24%), АпоА-1 (16%), и аутоантител против ЛПНП (7%), что свидетельствует о полуселективности данной методики афереза.

Таблица 1
Исходные показатели липидного обмена, n=10

Показатель	Референтные значения ¹	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
ОХ, ммоль/л	3,3–5,2	5,54	3,78	7,25
	<4,0 ²			
Триглицериды, ммоль/л	0,4–2,3	2,08	1,17	3,23
	<1,7 ²			
Х-ЛПНП, ммоль/л	2,59–3,37	4,08	2,37	4,34
	<1,8 ²			
Х-ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,5	1,19	0,98	1,31
	>1,2 ²			
Х-ЛПОНП, ммоль/л	0,3–1,0	0,95	0,54	1,48
ЛП(а), мг/л	0–320	1154	700	1589
	<500 ³			
АпоА-1, мг/дл	94–178	107,8	103,6	126,0
АпоВ-100, мг/дл	65–133	117,1	84,3	184,4
	<80 ²			
АпоВ/АпоА	менее 0,9	1,15	0,8	1,7

Примечание: ¹ – диапазон нормы приводится согласно инструкциям к наборам реактивов; ² – ESC/EAS Guidelines [19]; ³ – B.G. Nordestgaard [15].

Таблица 2
Лабораторные данные перед и после КФФ, $M \pm SEM$

Показатель	До КФФ	После КФФ	$\Delta \%$
ОХ, ммоль/л	5,32 $\pm$ 0,18	2,61 $\pm$ 0,08*	-51
Триглицериды, ммоль/л	2,42 $\pm$ 0,12	0,79 $\pm$ 0,05*	-67
Х-ЛПНП, ммоль/л	2,81 $\pm$ 0,16	1,27 $\pm$ 0,08*	-54
Х-ЛПВП, ммоль/л	1,33 $\pm$ 0,04	1,01 $\pm$ 0,03*	-24
Х-ЛПОНП, ммоль/л	1,09 $\pm$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,03*	-64
ЛП(а), мг/л	880 $\pm$ 45	339 $\pm$ 22*	-61
АпоА-1, мг/дл	125,8 $\pm$ 2,3	105,5 $\pm$ 2,4*	-16
АпоВ-100, мг/дл	139,1 $\pm$ 5,7	53,9 $\pm$ 2,2*	-61
АпоВ/АпоА	1,12 $\pm$ 0,05	0,51 $\pm$ 0,02*	-54
Мпд ЛПНП, ммоль/л	1,17 $\pm$ 0,1	0,47 $\pm$ 0,05*	-60
Окисл. ЛПНП, мкг/мл	0,26 $\pm$ 0,05	0,10 $\pm$ 0,03*	-61
Аутоантитела к окисл. ЛПНП, МЕ/мл	118 $\pm$ 6	110 $\pm$ 5*	-7

Примечание: Мпд ЛПНП – малые плотные депозиты ЛПНП; * – $p < 0,0001$.

Уровень ОХ снижался после КФФ в среднем на 51%, малые плотные депозиты Х-ЛПНП – на 60%, Х-ЛПНП – на 54%, окисленные ЛПНП, а также АпоВ-100 и ЛП(а) – на 61%, триглицериды – на 67% и Х-ЛПОНП – на 64%. В итоге отмечалась нормализация отношения АпоВ-100/АпоА-1, которое снижалось на 51%. Это указывает на высокую эффективность проводимого лечения в коррекции липидного обмена у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Концентрация маркеров липидного метаболизма после КФФ значительно снижалась и восстанавливалась ко времени следующей процедуры. В то же время отмечалась устойчивая тенденция к снижению уровней Х-ЛПНП и ЛП(а) и к повышению концентрации Х-ЛПВП в межаферезный период (рис.). Этот факт является позитивным, так как отражает тенденцию в сторону снижения активности атеросклеротического процесса.

Согласно результатам международных и отечественных исследований, повышенный уровень ЛП(а) является фактором риска возникновения и развития атеросклероза различных локализаций, ИБС и острых коронарных событий, особенно у лиц молодого и среднего возраста [7, 10, 15]. Из-за структурного сходства с плазминогеном, ЛП(а) обладает выраженными антитромботическими свойствами и может участвовать в патогенезе атеротромботических осложнений. Например, связывание ЛП(а) с фибриногеном и фибрином приводит к подавлению связывания плазминогена с этими субстратами [9]. Уровень ЛП(а) у пациентов с окклюзиями шунтов и рестенозом после ЧТКА значительно выше, чем у пациентов без рестеноза и окклюзий. Эти пациенты имеют ранний дебют и агрессивное течение коронарного заболевания, а также ранние окклюзии аортокоронарных шунтов [13]. В исследовании Cai A. et al. [4] установлено, что у пациентов с уровнем Х-ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л высокий уровень ЛП(а) (≥ 300 мг/л) обуславливает достоверное ($p = 0,006$) повышение частоты коронарной реваскуляризации в течение года после стентирования по сравнению с группой с низкими значениями ЛП(а). Существующие медикаментозные препараты не оказывают воздействия на концентрацию ЛП(а), за исключением препаратов никотиновой кислоты замедленного высвобождения, но и их эффективность не превышает 30% [3, 9].

В последнее время возлагаются большие надежды на антисенс-терапию – лечение, основанное на ингибировании синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путем блокирования трансляции его матричной рибонуклеиновой кислоты с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей антисенс-олигонуклеотидов [1]. Было показано, что такие препараты, как мипомерсен (ингибитор синтеза АпоВ), снижают концентрацию ЛП(а) на 30% [8]. Ингибиторы белка переносчика эфиров холестерина (анацетрапиб) снижают концен-

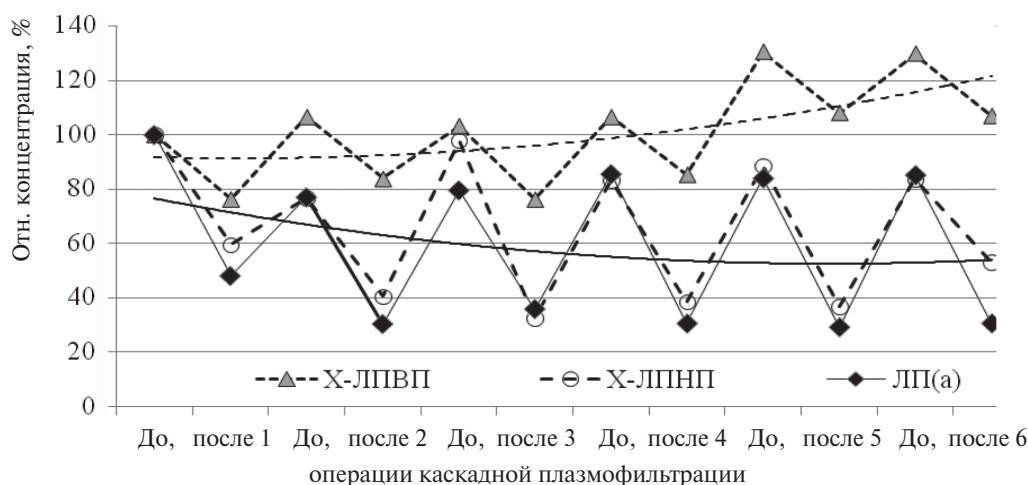


Рис. Динамика концентрации Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и ЛП(а) при программном лечении КФФ (1 операция в месяц)

трацию ЛП(а) до 40% [5]. Несмотря на перспективы, открывающиеся для разработки новых препаратов на основе антисенс-технологий, остается еще множество вопросов, связанных с их эффективностью и безопасностью, что особенно актуально для гиполипидемических препаратов, рассчитанных на долгосрочное применение.

Аферез ЛПНП подразумевает экстракорпоральное удаление из циркуляции атерогенных частиц, таких как АпоВ-100 содержащие ЛПНП и ЛП(а), которые играют ключевую роль в инициации локального воспалительного ответа. Своевременное применение афереза липопротеидов является эффективным методом лечения в снижении Х-ЛПНП и ЛП(а), а иногда и определяющим прогноз в случаях тяжелой статин-резистентной гиперлипидемии [12, 17, 22]. Несмотря на применение статинов, как препаратов выбора в лечении дислипидемии, остаётся часть пациентов, у которых не удается достичь рекомендованных целевых значений Х-ЛПНП [19].

Каскадная плазмофильтрация является полуселективным мембранным методом экстракорпоральной гемокоррекции, основанном на эффективном удалении из плазмы крови высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы, размер которых больше размера молекулы альбумина. [2]. В Германии отдельным показанием к аферезу ЛПНП (и основанием для оплаты страховыми компаниями) является прогрессирующая ИБС, подтвержденная документально клиническими и инструментальными данными исследований, если концентрация ЛП(а) >600 мг/л. Каскадная плазмофильтрация снижает концентрацию ЛП(а) на 60–70% непосредственно после процедуры. Учитывая генетически детерминированный характер ЛП(а)-гиперлипидемии, оптимальным режимом проведения КДФ является программное лечение [20].

Кроме значительного снижения концентрации ЛП(а), КДФ обладает плеiotропными механизмами: снижение концентрации провоспалительных и прокоагуляционных маркеров, улучшение вязкости цельной крови и эндотелий-зависимой вазодилатации [18].

Заключение. Установлено, что повышенные уровни ЛПНП в сочетании с высокими концентрациями ЛП(а) резистентные к терапии статинами, требуют более агрессивного лечения. В противном случае следует ожидать клинического манифестирования атеросклероза и ухудшения результатов реваскуляризации миокарда, что угрожает привести к повторной реваскуляризации миокарда и увеличению неблагоприятных кардиальных событий в отдаленном периоде.

Программное применение КДФ на фоне базисной гиполипидемической терапии является безопасным альтернативным методом лечения у пациентов после коронарной ангиопластики и стентирования с ЛП(а)-гиперлипидемией.

Литература

- Афанасьева, О.И. Коррекция липидного обмена с использованием анти-сенс технологий / О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Рациональная терапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (5). – С. 532–541.
- Соколов, А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмофильтрация / А.А. Соколов. – СПб.: Инновационная медицина. – 2013. – 60 с.
- Bruckert, E. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis / E. Bruckert, J. Labreuche, P. Amarenco // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210 (2). – P. 353–361.
- Cai, A. Baseline LDL-C and Lp(a) elevations portend a high risk of coronary revascularization in patients after stent placement / A. Cai [et al.] // *Dis Markers*. – 2013. – Vol. 35 (6). – P. 857–862.
- Cannon, C. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease / C. Cannon [et al.] // *N. Engl. j. med.* – 2010. – Vol. 363 (25). – P. 2406–2415.
- Erqou, S. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / S. Erqou [et al.] // *Jama*. – 2009. – Vol. 302 (4). – P. 412–423.
- Ezhov, M. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins / M. Ezhov [et al.] // *Atheroscler. Suppl.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 101–105.
- Gouni-Berthold, I. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidemia / I. Gouni-Berthold, H. Berthold // *Curr. pharm. des.* – 2011. – Vol. 17 (9). – P. 950–960.
- Jacobson, T.A., Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management / T. Jacobson // *Mayo clin. proc.* – 2013. – Vol. 88 (11). – P. 1294–1311.
- Jaeger, B. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events / B. Jaeger [et al.] // *Nat. clin. pract. cardiovasc. med.* – 2009. – Vol. 6 (3). – P. 229–239.
- Kanemitsu, S. Short-term and long-term effects of low-density lipoprotein (LDL) apheresis on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): is lowering Lp(a) by LDL apheresis effective on restenosis after PTCA? / S. Kanemitsu [et al.] // *Therapeutic. Apheresis*. – 1998. – Vol. 2. – P. 65–70.
- Leebmann, J. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study / J. Leebmann [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (24). – P. 2567–2576.
- Malaguarnera, M. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases / M. Malaguarnera [et al.] // *Biomed. res. int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–9.
- Momiyama, Y. Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis / Y. Momiyama [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 222 (1). – P. 241–244.
- Nordestgaard, B. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status / B. Nordestgaard [et al.] // *European. heart journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2844–2853.
- Onofrillo, D. What's going on in LDL apheresis / D. Onofrillo, P. Accorsi // *Transfusion and apheresis science*. – 2007. – Vol. 37. – P. 213–221.
- Raal, F. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment / F. Raal, R. Santos // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223 (2). – P. 262–268.
- Ramunni, A. Pleiotropic effects of LDL apheresis / A. Ramunni [et al.] // *Atheroscler. Suppl.* – 2009. – Vol. 10 (5). – P. 53–55.
- Reiner, Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and

- the European atherosclerosis society (EAS) / Z. Reiner [et al.] // Eur. heart j. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
20. Schettler, V. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment / V. Schettler [et al.] // Clin. res. cardiol. suppl. – 2012. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. 15–19.
21. Stefanutti, C. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties / C. Stefanutti, U. Julius // Atheroscler. Suppl. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 19–27.
22. Thompson, G. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe / G. Thompson [et al.] // Curr. opin. lipidol. – 2010. – Vol. 21 (6). – P. 492–498.
23. Yamaguchi, H. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART) / H. Yamaguchi [et al.] // Chem. phys. lipids. – 1994. – Vol. 67–68. – P. 399–403.

V.V. Tishko, A.N. Bielskikh, V.V. Tyrenko, D.N. Sizov, A.A. Sokolov,
M.V. Zakharov, O.Yu. Strelnikova, I.V. Gulyaev, T.V. Schebetakha

Effect of application of software cascade plasma filtration on lipid metabolism in patients with lipoprotein (a)-hyperlipoproteidemy after coronary stenting

Abstract. Lipoprotein (a) is verified-hyperlipoproteidemy risk factor for cardiovascular disease. We assessed the effect of the treatment program with cascade plasma filtration markers of lipid metabolism in patients stable coronary heart disease who have high levels of lipoprotein (a). In 10 patients undergoing coronary angioplasty and stenting with the level of lipoprotein (a) greater than 500 mg/l on programmed cascade plasmafiltration treatment for 6 months lipid metabolism has been recorded. Blood samples before and after each procedure of cascade plasma filtration (monthly) were assessed: total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, small dense deposits of low density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a), apoprotein A-I, apoprotein B-100, oxidized low-density lipoprotein, autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein. It was revealed that the majority of patients had significantly higher than normal initial values of lipoprotein (a), total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. Cascade plasmafiltration reduced the level of lipoprotein(a) by more than 50%, low density lipoprotein cholesterol, small dense deposits of low density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B-100, oxidized low-density lipoprotein. It is found that the software application of cascade plasma filtration has pronounced lipid-lowering effects and is able to quickly improve the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients after myocardial revascularization.

Key words: atherosclerosis, coronary heart disease, cascade plasmafiltration, lipoprotein (a), stenting, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Контактный телефон: +7-911-911-40-33; e-mail: vtishko@gmail.com