

В.В. Тишко, А.Н. Бельских, В.В. Тыренко,  
Д.Н. Сизов, А.А. Соколов, К.Л. Козлов,  
А.Н. Шишкевич, И.Б. Олексюк

## Влияние эфферентной терапии на вязкость крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования

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

**Резюме.** Исследовано влияние эфферентной терапии на вязкость крови и плазмы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования на фоне стандартной антиагрегантной терапии. Выявлено, что применение каскадной плазмофильтрации сопровождается достоверным снижением вязкости крови и плазмы после курса терапии. Плазмообмен криосорбированной аутоплазмой приводит к снижению вязкости плазмы, при этом тенденция снижения вязкости крови после завершения курса не достоверна. Установлено, что применение каскадной плазмофильтрации обладает более выраженными гемокорректирующими эффектами по сравнению с плазмообменом криосорбированной аутоплазмой и способно в короткие сроки улучшить гемореологические показатели у пациентов в раннем периоде после реваскуляризации миокарда. Отмена клопидогрела через 1 год после коронарной ангиопластики и стентирования сопровождается достоверным повышением вязкости крови на всех скоростях сдвига, при этом значения вязкости плазмы не претерпевают существенных изменений. Вязкость крови, являясь интегральным компонентом сосудистого напряжения сдвига, вносит свой вклад в специфичность места атерогенеза, быстрое развитие атеросклеротических поражений и повышает их склонность к разрыву. Снижение вязкости крови в раннем постимплантационном периоде, по-видимому, приводит к увеличению напряжения и скорости сдвига в зоне реваскуляризации миокарда, ослаблению воспалительного ответа в месте повреждения. Данные изменения способствуют нормальному формированию эндотелия внутри стентированного сегмента, а, соответственно, и профилактике осложнений чрескожных коронарных вмешательств.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, плазмообмен, каскадная плазмофильтрация, вязкость крови, клопидогрел, чрескожная коронарная ангиопластика, стентирование.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти во всем мире. Сердечно-сосудистая система служит особым звеном кровообращения, где в течение каждого сердечного цикла, от магистральных сосудов до капилляров, непрерывно происходит изменение кровотока, давления перфузии и скорости сдвига. Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), а также операций аортокоронарного шунтирования сопровождается изменением архитектоники коронарного русла и микроциркуляторного кровотока. В связи с этим гемореологические нарушения приобретают особое значение в патогенезе постимплантационных осложнений (рестеноз, тромбоз), а также ишемии миокарда, так как находятся в непосредственной корреляции с тяжестью поражения коронарных артерий [13].

Учитывая устойчивость гемореологических нарушений, использование эфферентной терапии (ЭТ) в раннем постимплантационном периоде, может улучшить результаты ЧКВ за счет выраженного реокорректирующего и противовоспалительного действия.

**Цель исследования.** Оценить влияние ЭТ на вязкость крови у пациентов со стабильной сте-

нокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования на фоне стандартной антиагрегантной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 35 больных стабильной ИБС (33 мужчины и 2 женщины), документированной коронароангиографией. У всех пациентов были выполнены чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и стентирование. В зависимости от методики эфферентной терапии пациенты были распределены на две группы. Первую группу (17 человек) составили больные, которым проводился курс плазмообмена криосорбированной аутоплазмой (КСАП). Во вторую группу вошли 18 больных, которым проводился курс каскадной плазмофильтрации (КПФ). Группу контроля составили 13 здоровых мужчин и 2 женщины. Возраст обследуемых в группе составил  $56,2 \pm 10,8$  лет. Клинико-лабораторные характеристики и проводимая медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Медикаментозное лечение включало клопидогрел по 75 мг 1 раз в сутки, АСК по 100 мг 1 раз в сутки, розувастатин по 10–20 мг или аторвастатин по 20–40 мг 1 раз в сутки. Такие препараты, как  $\beta$ -блокаторы,

Таблица 1

**Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, распределенных соответственно проводимой ЭТ, абс. (%), M±SD**

Показатель	Плазмообмен КСАП	КПФ	p=
АКШ	5 (29)	4 (22)	0,62
Окклюзия шунта	5 (29)	3 (17)	0,37
Рестеноз в стенке	1 (6)	2 (11)	0,58
Артериальная гипертензия	13 (77)	13 (72)	0,77
Сахарный диабет	3 (18)	3 (17)	0,93
Инфаркт миокарда	11 (65)	8 (44)	0,23
Курение	14 (82)	12 (67)	0,28
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,7±3,4	28,6±3,7	0,25
Фракция выброса, %	58±5	62±4	0,11
Гематокрит, %	39,7±3,4	42,6±3,6	0,04
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,49±0,45	4,86±0,4	0,03
Гемоглобин, г/л	134,9±9,1	144,1±15	0,08
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,97±1,26	6,31±1,31	0,49
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	206±59	220±48	0,52
Общий белок, г/л	67,8±6,3	70±3,5	0,24
Фибриноген, г/л	3,79±1,1	3,27±0,57	0,11
ОХ, ммоль/л	4,44±0,9	5,15±1,06	0,08
Х-ЛПНП, ммоль/л	2,68±0,73	2,88±1,03	0,6
Х-ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,45	1,31±0,52	0,06
Триглицериды, ммоль/л	1,65±0,76	2,14±0,78	0,11
Медика- менты	АСК	17 (100)	18 (100)
	Клопидогрел	17 (100)	18 (100)
	Статины	11 (65)	16 (89)
			0,09

**Примечание:** АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМТ – индекс массы тела; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОХ – общий холестерин; Х-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Х-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецептора ангиотензина II, назначались по показаниям.

Забор образцов крови проводился согласно стандартному протоколу, применяемому к лабораторным методикам. Всем пациентам перед проведением курса ЭТ определялись клинический анализ крови, протеинограмма, фибриноген, показатели липидного обмена (ОХ, триглицериды, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, холестерин липопротеидов очень низкой плотности (Х-ЛПОНП)). Фибриноген в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе «ACL-200» (Соединенные Штаты Америки – США). ОХ, триглицериды, Х-ЛПВП в сыворотке и плазме крови были исследованы колориметрически фотометрически на анализаторе «Beckman Coulter» серии AU (США).

Вязкость крови определяли на программируемом ротационном вискозиметре «DV-II+PRO» с измерительной системой конус/плита компании «Brookfield» (США) при заданных скоростях сдвига: 45с<sup>-1</sup>, 75с<sup>-1</sup>, 112с<sup>-1</sup>, 262с<sup>-1</sup>. Вязкость плазмы определяли на скоро-

сти сдвига 262с<sup>-1</sup>. Управление и функция сбора данных анализа выполнены при полном компьютерном контроле при использовании программы «Rheocalc32» фирмы «Brookfield» в режиме внешнего управления. Вязкость крови и плазмы определяли до и после курса ЭТ. Кроме того, в группе пациентов с каскадной плазмофильтрацией (12 человек) данные показатели были исследованы на фоне отмены клопидогрела (через 1 год после коронарной ангиопластики и стентирования). В качестве методик ЭТ применяли плазмообмен КСАП и КПФ.

Проведение операций плазмообмена КСАП, основывалось на методических принципах аппаратного плазмафереза, сформулированных К.Я. Гуревичем и А.Л. Костюченко [2] в Клиническом центре экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Для проведения операций плазмообмена использовали аппарат «Nemonetics PCS-2» (США). Курс плазмообмена состоял из одного вводного плазмафереза и последующих двух операций плазмообмена КСАП. В основе криосорбционной модификации плазмы крови больного лежит способ коррекции компонентного состава плазмы крови, при котором удаляются патогенетически значимые компоненты путём комбинации температурных и сорбционных режимов обработки плазмы крови [1]. Для стабилизации крови использовали гепарин из расчета 200 ед/кг массы тела, который вводили больному внутривенно непосредственно перед операцией, в дальнейшем – постоянно капельно в экстракорпоральный контур (до 5–10 тыс. ед в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия).

Основная часть операции представляла процесс взятия, разделения крови на плазму и клеточные элементы, выведение плазмы, для последующей её обработки, разведение клеточных элементов кровезаменяющими растворами и их реинфузию. Полученная во время первой гемокорректирующей операции плазма крови подвергалась гепариновой криопреципитации и плазмосорбции и использовалась при последующих плазмообменах. Объём плазмоэкспузии, начиная со 2 операции составлял 70–100% от объема циркулирующей плазмы.

КПФ 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 10 до 200 мл концентрата макромолекул. За курс выполнялось 2 операции КПФ с интервалом в 2 дня. Перфузионное лечение осуществлялось в режиме дневного стационара.

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 (M) + стандартное отклонение (SD). Сравнение качественных признаков проводилось с использованием таблиц сопряженности 2x2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Достоверность изменения параметрических показателей до и после методов ЭТ оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для попарно связанных переменных, а также для не связанных групп. Для непараметрических показателей использовали критерий Вилкоксона. В случае множественных сопоставлений применяли однофакторный дисперсионный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Исходные значения вязкости крови и плазмы на исследуемых скоростях сдвига достоверно не отличались во всех исследуемых группах (табл. 2).

Установлено, что курс плазмообмена КСАП приводит к незначительному снижению вязкости крови как на средних ( $45\text{c}^{-1}$ ,  $75\text{c}^{-1}$ ), так и на высоких скоростях сдвига ( $112\text{c}^{-1}$ ,  $150\text{c}^{-1}$ ,  $262\text{c}^{-1}$ ) ( $p>0,05$ ), что свидетельствует об устойчивости данного гемореологического показателя. При этом отмечалось достоверное ( $p<0,05$ ) снижение вязкости плазмы после завершения курса плазмообмена.

Применение КПФ у пациентов после коронарной ангиопластики и стентирования приводит к достоверному снижению ( $p<0,01$ ) показателей вязкости крови и плазмы на всех скоростях сдвига после проведения курса ЭТ.

Отдельную группу (12 человек) составили пациенты, находящиеся на программном лечении каскадной плазмофильтрацией с периодичностью выполнения операции 1 раз в месяц. В этой группе проводилась оценка вязкости крови и плазмы на фоне отмены приема клопидогрела (плавикса). Вязкость крови как интегральный показатель гемореологии была исследована через 1 год после коронарной ангиопластики и стентирования (рис.).

Выявлено достоверное повышение вязкости крови на всех скоростях сдвига после отмены клопидогрела, при этом значения вязкости плазмы не претерпевали существенных изменений. Повышенная вязкость крови, являясь интегральным компонентом сосудистого напряжения сдвига, вносит свой вклад в специфичность места атерогенеза, быстрое развитие атеросклеротических поражений и повышает их склонность к разрыву [6]. Поэтому важное значение имеет сопоставление и согласование выявленных реологических расстройств с реальными условиями микроциркуляции. При достаточно высоких напряжениях сдвига повышение вязкости крови не приводит к сколько-нибудь значимым нарушениям тканевой перфузии. До тех пор, пока напряжение сдвига в сосудах остаётся достаточно высоким, синдром повышенной вязкости крови, устанавливаемый лабораторным путём, свидетельствует только о том, что в случае уменьшения сдвигающего напряжения в сосудах (уменьшение сократительной способности сердца, артериального давления и т.д.) могут проявиться изменения в реологии крови [3].

Вместе с этим внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий позволяет выявлять зоны с низкими значениями напряжения сдвига

Таблица 2

Изменения вязкости крови ( $\eta$ ) и плазмы до и после курса эфферентной терапии,  $M \pm SD$

Показатель, мПа·с	Группа контроля	Плазмообмен КСАП	КПФ	$P_{\text{ксап, кпф}} =$
Кровь				
$\eta_{45\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	7,17±0,33	7,13±1,57 6,41±1,07	7,43±1,45 6,47±1,26*	0,6
$\eta_{75\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	6,34±0,89	6,2±1,1 5,57±0,7	6,58±1,02 5,66±0,91**	0,4
$\eta_{112\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	5,96±0,67	5,54±0,82 5,15±0,54	5,98±0,77 5,15±0,51**	0,2
$\eta_{150\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	5,66±0,57	5,19±0,67 4,88±0,47	5,6±0,64 4,87±0,59**	0,2
$\eta_{262\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	5,17±0,49	4,78±0,53 4,45±0,42	5,04±0,52 4,38±0,43**	0,3
Плазма				
$\eta_{262\text{c}^{-1}}$				
А				
Б	2,37±0,33	2,2±0,41 1,82±0,4*	2,45±0,42 2,04±0,51**	0,2

**Примечание:** \* – отличие показателя от стоящего выше в столбце,  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; А – до лечения; Б – после лечения.

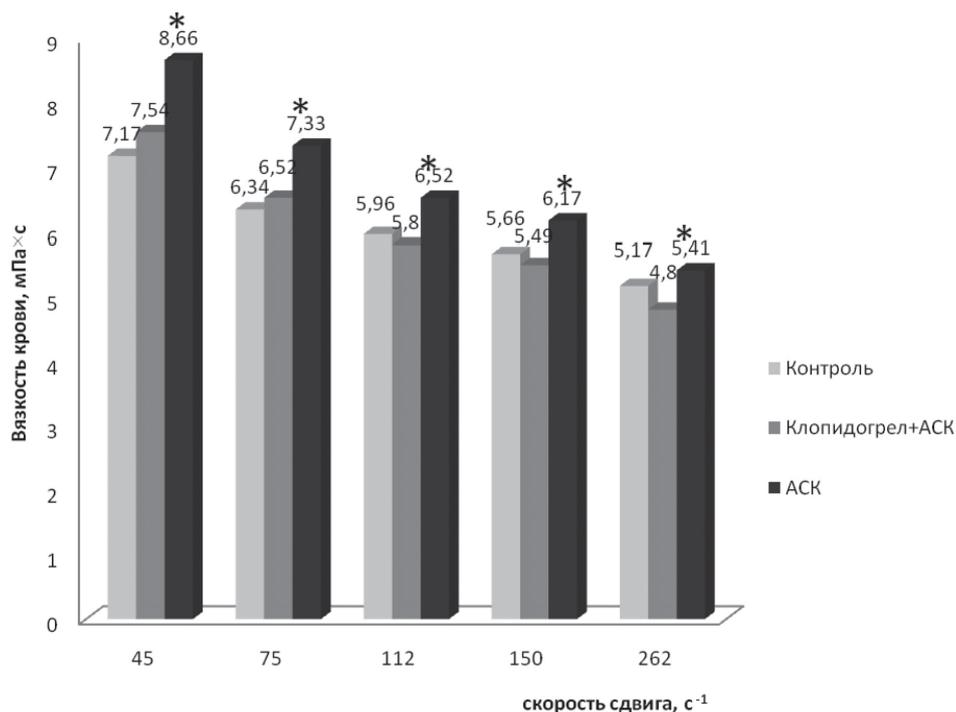


Рис. Влияние клопидогрела (75мг/сут) на вязкость крови в зависимости от скорости сдвига. \* – различие между группами пациентов, принимающими и не принимающими клопидогрел,  $p < 0,05$

[12], что особенно актуально после проведения ЧТКА и стентирования, а также операций АКШ и может быть полезным как для прогнозирования локализаций неоинтимальной пролиферации (с возможным развитием рестеноза в раннем или позднем периоде), а также окклюзий шунтов.

Возникновение рестеноза после баллонной ангиопластики и стентирования ассоциируется с гиперплазией интимы, локализация которой зависит от распределения напряжения сдвига в пределах сегмента артерии. Таким образом, области с низким напряжением сдвига ассоциируются с максимальным утолщением интимы, а с высоким напряжением сдвига – с минимальным утолщением [15]. Гиперплазия интимы встречается в области с низким напряжением сдвига проксимально и дистально самого стента [8], вследствие чего стент может оказывать далеко идущие влияния на артериальную архитектуру. Длительная воспалительная реакция на имплантацию стента вызывает пролиферацию/миграцию гладкомышечных клеток [14], в то же время структура стента сама по себе моделирует локальный градиент сдвига [10]. В связи с этим в последние годы инициирована работа по созданию биорассасывающихся стентов.

Важным является выявленное повышение вязкости крови после отмены клопидогрела (плавикса). Данные изменения могут приводить к увеличению риска тромботических осложнений в отдаленном периоде при недостаточной эндотелизации поверхности стента и требуют дальнейшего наблюдения.

Ухудшение реологических свойств крови может ограничивать коронарный кровоток и вызывать затруднения с оксигенацией и питанием миокарда, особенно в области постстенотической микроциркуляции последовательно связанных стенозов и коллатеральных окклюзий с сильно нарушенной сосудодвигательной реакцией [9].

Одним из основных достоинств гемокоррекции является возможность быстро привести к норме подобные нарушения. Оптимальными являются полуселективные технологии, такие как плазмообмен КСАП и КПФ. Кроме удаления атерогенных липопротеидов [5], данные методики обладают плейотропными механизмами, включающими снижение концентрации провоспалительных и прокоагулянтных маркеров, а также выраженным реокорректирующим эффектом [1, 4, 11].

В результате лечения уменьшается вязкость крови, улучшается функция эндотелия сосудов, изменяются функциональные свойства мембран клеток крови. Повышается пластичность и снижаются агрегационные свойства эритроцитов. Положительная динамика реологических показателей реализуется улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации, перфузией в микроциркуляции, нормализацией измененного тканевого метаболизма [7, 11].

**Заключение.** Установлено, что КПФ обладает более выраженным влиянием на вязкость крови, чем плазмообмен КСАП. Данные отличия, вероятно, обусловлены более высокой селективностью КПФ, а также увеличением объема обработанной плазмы за курс лечения.

Снижение вязкости крови в раннем постимплантационном периоде, по-видимому, приводит к увеличению напряжения и скорости сдвига в зоне реваскуляризации миокарда, ослаблению воспалительного ответа в месте повреждения. Данные изменения способствуют нормальному формированию эндотелия внутри стентированного сегмента, а, соответственно, и профилактике осложнений ЧКВ.

### Литература

1. Белоцерковский, М.В. Интенсивная коррекция нарушений липидного обмена методами эфферентной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Белоцерковский. – СПб.: 1992. – 45 с.
2. Гуревич, К.Я. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине / К.Я. Гуревич, А.Л. Костюченко. – СПб.: Б.и., 1991. – 26 с.
3. Селезнёв, С.А. Клинические аспекты микрогемодиализации / С.А. Селезнёв, Г.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
4. Соколов, А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмифльтрация / А.А. Соколов. – СПб.: Инновационная медицина. – 2013. – 60 с.
5. Тишко, В.В. Влияние программного применения каскадной плазмифльтрации на метаболизм липидов у пациентов с липопротеид (а)-гиперлипидемией после коронарного стентирования / В.В. Тишко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 3 (47). – С. 7–11.
6. Cowan, A. Q. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis / A. Q. Cowan, D. J. Cho, R. S. Rosenson // Cardiovasc. drugs ther. – 2012. – Vol. 26 (4). – P. 339–348.
7. 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.
8. Hoffmann, R. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis—a serial intravascular ultrasound study / R. Hoffmann [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1247–1254.
9. Jax, T.W. Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes – a two year follow-up of 243 patients // T.W. Jax [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2009. – Vol. 8. – P. 48.
10. Ladisa, J.F. Stent design properties and deployment ratio influence indexes of wall shear stress: a three-dimensional computational fluid dynamics investigation within a normal artery / J. F Ladisa [et al.] // J. appl. physiol. – 2004. – Vol. 97. – P. 424–430.
11. Ramunni, A. Pleiotropic effects of LDL apheresis / A. Ramunni [et al.] // Atherosclerosis supplements. – 2009. – Vol. 10. – P. 53–55.
12. Samady, H. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease / H. Samady [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 779–88.
13. Toth, A. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine / A. Toth [et al.] // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2014. – Vol. 56. – P. 197–204.
14. Welt, F. Inflammation and restenosis in the stent era / F. Welt, C. Rogers // Arteriosclerosis thrombosis vasc. biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1769–1776.
15. Wentzel, J.J. Relation-ship between neointimal thickness and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries / J. J. Wentzel [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1740–1745.

V.V. Tishko, A.N. Belskih, V.V. Tyrenko, D.N. Sizov, A.A. Sokolov, K.L. Kozlov, A.N. Shishkevich, I.B. Oleksyuk

### Influence of efferent therapy on blood viscosity in patients with stable angina after coronary angioplasty and stenting

**Abstract.** The effect of efferent therapy on blood viscosity and plasma are described in patients with stable angina after coronary angioplasty and stenting due to the standard antiplatelet therapy. It was revealed that the use of double filtration plasmapheresis is accompanied by a significant decrease in blood viscosity and plasma after a course of therapy. Cryoprecipitation with activated charcoal plasma adsorption led to reduced plasma viscosity, thus reducing the tendency of blood viscosity after the course was not true. Established that the use double filtration plasmapheresis has a more pronounced hemorheological effect than charcoal plasma adsorption and can rapidly improve the rheological parameters in patients after myocardial revascularization. 1 year after coronary angioplasty and stenting cancel of clopidogrel was accompanied by a significant increase in blood viscosity at all shear rates, the values of plasma viscosity did not undergo significant changes. The viscosity of blood, being an integral component of the vascular shear stress, contributes to atherogenesis specificity place, the rapid development of atherosclerotic lesions, and increases their tendency to rupture. Reduced blood viscosity in early postimplantation period apparently leads to increased shear stress and in the zone of myocardial revascularization, impaired inflammatory response at the site of injury. These changes contribute to the formation of normal endothelium within the stented segment, and thus the prevention of complications of percutaneous coronary interventions.

**Key words:** coronary heart disease, plasma exchange, double filtration plasmapheresis, blood viscosity, clopidogrel, percutaneous coronary angioplasty, stenting.

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