

© Ю.С.Андожская, 2011
УДК 616.13-004.6-08:616.15

Ю.С.Андожская

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В.М. Седов) ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»

Ключевые слова: атеросклероз, микроциркуляция, экстракорпоральная гемокоррекция.

В наши дни атеросклероз (АС) стал агрессивным, развитие его значительно ускорилось. Поражение различных сосудистых бассейнов и жизненно важных органов продолжает расти как у пожилых, так и молодых людей, женщин и представителей физически активных профессий [1]. В конце прошлого века в России убыль населения превысила естественный прирост из-за высокой смертности, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний. Сократилась средняя ожидаемая продолжительность жизни и составила у мужчин Японии 87 лет, в странах Евросоюза — 80 лет, в России — 58,9 года.

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) составляют более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии, 2–3% — от общей численности населения и 3–4% — от числа всех хирургических заболеваний. В 40–49 лет ХОЗАНК страдают 0,3% людей, 50–59 лет — 1%, 60–69 лет — 2–3%, 70 лет и старше — 5,7%. В структуре ХОЗАНК 81,8% составляет облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК), им страдают около 10% населения, и до 65 лет он в 3 раза чаще встречается у мужчин [9]. Лишь 25% больных с ОАСНК из-за тяжести сопутствующей патологии нуждаются в оперативном и 100% — в постоянном консервативном лечении [3]. Недостаточная эффективность фармакотерапии ОАСНК — 40% в поликлиниках и 85% в лучших ангиоцентрах [9], затруднения в ее подборе при аллергиях, заболеваниях печени, требующих снижения дозы статинов, их неэффективность в профилактике АС женщин и людей старше 65–70 лет, риск геморрагического инсульта, предрасположение к раку и фатальным инфекциям, связанных с их приемом [14], диктуют все более частое применение методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК), плазмафереза (ПФ), удаления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферезом), позволяющих улучшить качество жизни тяжелых больных [4].

На развитие АС влияют обменные, гормональные, гемодинамические, нервный, сосудистый, наследственные и этнические факторы. Понимание патофизиологии нарушений микроциркуляции (МЦ) при критической ишемии конечностей (КИК) важно для оптимального лечения. При КИК артериальный стеноз или окклюзия ухудшают приток на таком протяжении, что, несмотря на компенсаторные механизмы (формирование коллатералей), поступление кислорода в ткани остается недостаточным, характерно снижение перфузионного давления ниже места окклюзии, риск тромбообразования, вазоплегия, венозный застой, артериоло-

венулярное шунтирование, распространяющееся в проксимальном направлении, ишемический отек голени.

Выделяют 3 основных причины расстройств МЦ, в том числе на системном уровне, часто возникающие из-за: 1) нарушений центральной гемодинамики, сопровождающейся снижением перфузионного давления, скорости и структуры МЦ кровотока; 2) реологических нарушений, диспротеинемий, внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови, повышения функциональной активности тромбоцитов с последующей блокадой капиллярного кровотока; 3) структурно-функциональных нарушений эндотелия, приводящих к адгезии лейкоцитов, тромбозу, увеличению проницаемости сосудов. Эти механизмы взаимосвязаны и характеризуются дисфункцией эндотелия, ведущей к изменению биосинтеза биологически активных веществ и функции эндотелиоцитов и, в итоге, к нарушениям МЦ. Гемодинамически значимые артериальные поражения могут сопровождаться хронической венозной недостаточностью, снижением сердечного возврата, лечение их наиболее сложно, так как приходится корректировать липидный обмен и реологию крови, МЦ и устранять эндотоксикоз.

Гиперхолестеринемия — это изменения липидного обмена с высоким уровнем холестерина (ХС) ЛПНП и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), ремнантов хиломикронов и их транспортных белков — аполипопротеина В, липопротеина (а) и низким уровнем антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и его транспортного белка апо-А — является главной причиной осложнений АС: внезапной смерти, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, КИК, ранней потери конечности и инвалидизации больного, смерти от восходящего тромбоза аорты или нарастающей интоксикации.

В США и Финляндии, где выполнялись государственные программы профилактики АС, смертность ежегодно снижалась на 2–3% и снизилась за 20 лет более чем на 50%. Снижение холестеринемии у взрослого населения (старше 19 лет) с 220 мг/дл в 1960–1962 гг. до 205 мг/дл в 1988–1991 гг. шло параллельно снижению смертности. Общая разница составила 15 мг/дл за 20 лет (2-й отчет Национальной службы США по здоровью и питанию населения). Эксперты подсчитали, чтобы снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний до удовлетворяющего США уровня к 2000 г., необходимо снизить холестеринемии до 200 мг/дл. Для этого 7% взрослого населения США (12,7 млн человек) стали кандидатами для терапии статинами, 29% (52 млн человек) — для антиатеросклеротической диеты [1].

Несмотря на многочисленные предложения нехирургического лечения АС, эффективность его не всегда

удовлетворительна. Среди методов дифференцированной коррекции липидного обмена выделяют: немедикаментозные (антиатеросклеротическая диета, физические нагрузки, устранение факторов риска), разные по механизму действия лекарства (статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты, секвестранты желчных кислот), хирургические (частичное илеошунтирование).

Разнообразие существующих методов лечения требует классификации. Липидолог G.R.Thompson [27] лекарственные методы подразделяет на: ТГ-снижающие (фибраты, никотиновая кислота, рыбий жир), ХС-снижающие (анионообменные смолы, неомидин, у женщин в постменопаузе), комбинированную фармакотерапию. Радикальное лечение рефрактерных к терапии гиперлипидемий он подразделяет на ЛПНП-аферез, хирургическое лечение и генную заместительную терапию. Эта схема достаточно практична и хорошо отражает существующие подходы к коррекции липидного обмена. Автор [27] указал, что каждый метод должен занимать свое место и применяться последовательно, сначала гиполипидемическая диета, при неэффективности ее — фармакотерапия, далее ЭКГК, затем оперативное лечение и трансплантация печени. В конце 70-х начале 80-х годов XX в. в Великобритании в исследованиях с применением повторных коронарографий он получил регрессию АС коронарных артерий методом ПФ у больных с наследственной гиперхолестеринемией. Клиническая польза снижения ЛПНП по принципу «чем ниже, тем лучше» была неоднократно подтверждена в серии ангиографических или «регрессионных» исследований в середине 80-х конце 90-х годов [28]. Сообщений о контрольных ангиографиях прецеребральных и артерий нижних конечностей в литературе нет. Имеются единичные сообщения о дуплексных исследованиях при лечении статинами, свидетельствующие об уплощении АС-бляшки.

ЭКГК дает возможность селективного, многофакторного воздействия и суммации полученных эффектов и признана «золотым стандартом» в лечении экзо- и эндотоксикозов, аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитов, сопровождающихся стойкими нарушениями МЦ [11]. Ультрафиолетовое облучение крови (УФОК) при ОАСНК, впервые примененное D.Kulenkampf в 1936 г. [12], вызывает активацию фибринолиза и свободного гепарина, стимуляцию фагоцитоза, снижение ХС, вязкости крови, активности перекисного окисления липидов, агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, регрессию АС-бляшки (при комбинации статинов с УФОК), повышение резистентности эндотелиоцитов к ее разрушающему действию на стенку сосудов, уменьшению дисфункции эндотелия и гиперплазии интимы, замедляющим рестенозирование после баллонной ангиопластики [11]. Идентичные эффекты дает внутрисосудистое УФОК (ВУФОК) [11].

Внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) с длиной волны 632 нм и мощностью 25 мВт при ОАСНК повышает результаты лечения при ПА–ПВ стадиях [6] за счет улучшения кровотока ишемизированных конечностей, подтвержденного радионуклидным исследованием мышц голени и ультразвуковой доплерографией, анальгетического и сходного с симпатическим эффекта, улучшения оксигенации тканей, липидного обмена, снижения уровня ХС, ЛПНП и ТГ, одновременного повышения содержания ЛПВП [8], положительного влияния на тромбоцитарное и эритроцитарное звенья гемостаза. Для потенцирования реокорректирующего эффекта применяются комбинированные и сочетанные методы ЭКГК, в основе которых лежат 6 основных технологий: мембранная, центрифужная, сорбционная, электромагнитная, преципитационная, электрохимическая

[7], развитие их связано с созданием селективных сорбентов, повышением биосовместимости углеродных сорбентов [2].

В нашей стране ЭКГК получила развитие после широкого внедрения гемосорбции (ГС) в лечении различных патологических состояний. Ее применение в лечении АС было предложено Ю.М.Лопухиным [7]. Интерес к ГС снизился из-за травматизации форменных элементов и нередко существенного разбалансирования свертывающей системы крови [7]. Предпочтение отдается менее травматичным операциям, как ПФ и др. [15]. Теоретическое обоснование применения ПФ в лечении ОАСНК дал J.A.Dormandy в 1982 г. [19]. ПФ улучшает гемодинамику на уровне и ниже артериальных стенозов и окклюзий за счет нормализации реологии крови, снижения фибриногена (ФГ), ХС, ТГ и повышения деформируемости эритроцитов [7]. Основное показание к ПФ при ОАСНК — нарушение вязкости плазмы («синдром высокой вязкости») за счет гиперфибриногенемии и наличия в кровотоке растворимого фибрина [7]. H.Kiesewetter и соавт. [20] применяли дискретный ПФ в лечении ОАСНК с замещением плазмы 10% гидроксипроцерамидом (более эффективно) или левулезой, удаляя за сеанс 300 мл плазмы 2 раза в неделю, всего 6 процедур. Критериями эффективности были снижение вязкости плазмы, уровня ФГ и растворимого фибрина, опосредованная нормализация агрегации эритроцитов и прочности их агрегатов, уменьшалась перемежающаяся хромота [20]. ПФ в сочетании с рентгеноэндоваскулярной дилатацией (РЭД) позволил спасти конечность у 83,3% из 36 больных с сегментарными многоуровневыми поражениями артериального русла и МЦ сосудов голени. РЭД с ПФ признаны методом выбора у считавшихся неоперабельными больных [4]. Включение ПФ в предоперационную подготовку при ОАСНК целесообразно для коррекции липидного обмена, реологии крови, гемостаза, гуморального иммунитета и ферментативных систем, для профилактики тромбозов шунтов и послеоперационных гнойно-септических осложнений [4].

Наибольший интерес представляет ЛПНП-аферез, селективно удаляющий из крови атерогенные ЛП. Опыт его применения в мире насчитывает более 20 лет, показанием является гиперхолестеринемия (гомо-, гетерозиготная и недифференцированная). Среди всех операций ЭКГК он занимает 2-е место по числу пациентов и 1-е — по количеству процедур [21]. Наиболее перспективны в лечении ОАСНК иммуносорбционный или аффинно-сорбционный аферез ЛПНП [4]. Н.Упо и соавт. [29] применяли последний в течение 3 мес (10 процедур), добиваясь снижения общего ХС и ЛПНП, увеличения плечелодыжечного индекса и изменения степени ишемии (по классификации Фонтейна), снижения содержания воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и экспрессии адгезивных молекул (LFA-1 α , LFA-1 β , CD2, VLA-4, VLA-5, CD-44) на поверхности мононуклеарных клеток. Авторы [29] связывают улучшение МЦ с иммуностимулирующим эффектом сорбции ЛПНП. Клиническую эффективность ЛПНП-аферезных методов J.Murashima и соавт. [23] связывают с повышением содержания эндогенной окиси азота и с контактной активацией гемостаза при взаимодействии крови с декстран-сульфатцеллюлозой и выработкой брадикинина. Широкого применения в лечении ОАСНК селективные методы удаления атерогенных ЛП в нашей стране не получили, так как их стоимость достаточно высока. Дальнейшее развитие ЭКГК продолжается в направлении создания новых сорбционных материалов [18]. Наибольшее распространение этот вид лечения получил в Германии и Японии, где разработаны технологии и ведутся масштабные научные исследования.

В Германии ставился вопрос о включении ЛПНП-афереза в стандарты терапии [26].

В мире в основном используют 4 технологии ЛПНП-афереза. Индуцированную гепарином преципитацию ЛПНП и ФГ (HELP-system, «B. Braun», Германия), позволяющую также удалять ФГ и ЛП α , обладающую реокорригирующим свойством. Аффинную сорбцию ЛПНП на колонках с иммобилизованным декстран-сульфатом (Liposorber LA-15, «Kantka», Япония), позволяющей корригировать явления гиперлипидемии, способствующей уменьшению перемежающейся хромоты, исчезновению боли покоя, уменьшению язвенно-некротических изменений, улучшению МЦ в конечностях, подтвержденными плетизмографией и термографией, улучшению реологии крови [24]. В клиническом мультицентровом исследовании (28 центров, 120 пациентов, 6798 процедур, 6 лет наблюдения) R.Bambauer и соавт. [16, 17] показали эффективность и безопасность аффинной сорбции ЛПНП, осложнившейся лишь у 1% больных, принимавших ингибиторы АПФ, преимущественно гипотензивными реакциями, иммуносорбции иммобилизованными антителами к ApoB-100 апопротеину ЛПНП (LDL-Therasorb, «Plasmaselect», Германия, «Липопак», «Покард», Россия).

Проведены исследования эффективности традиционной фармакотерапии и ее комбинации с ЛПНП-аферезом при наследственной гиперхолестеринемии (гомо- и гетерозиготной) [13, 22, 25]. Главные его преимущества — выраженное снижение атерогенных ЛП и ХС крови, стабилизация, регрессия или замедление прогрессирования АС коронарных, сонных, бедренных артерий, улучшение региональной перфузии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни. Основные достоинства ЛПНП-афереза — возможность стабилизации АС и частичная регрессия размеров АС бляшек за счет уменьшения липидного ядра. Селективное удаление из циркулирующей крови ЛП α применялось в основном в лечении ИБС, при этом отмечалось значимое уменьшение числа рестенозов оперированных сосудов, особенно эффективное в сочетании с индивидуально подобранной гиполипидемической терапией и селективным ЛП α -аферезом, что подтверждено многочисленными сообщениями [28, 30]. В России технология селективного удаления ЛП α с помощью иммуносорбции разработана С.Н.Покровским в 1991 г. [13].

В лечении АС нашла применение и криоплазмасорбция, обладающая высокой эффективностью удаления аутоиммунных комплексов, включая комплексы «модифицированный ЛП-антитело» с преимущественно элиминацией из плазмы перекисно-модифицированных ЛПНП и ЛПОНП при сохранении достаточного количества антиатерогенных ЛПВП [5] и метод термоплазмасорбции, предложенный В.М.Крейнис и соавт. [10].

Таким образом, несмотря на усовершенствование фармпрепаратов, потребность использования ЭКГК остается высокой, в основном ЛПНП-афереза, клиническая эффективность которого доказана многими авторами [3, 4, 7, 15, 20]. Механизмы, приводящие к положительному результату, не до конца изучены, показания к ЭКГК разрабатывались ранее в основном при токсических состояниях. Четкие показания к сочетанному проведению процедур ЭКГК у больных с АС различных сосудистых бассейнов не определены до сих пор.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний // Инфаркту.NET. — М.: Каталог, 2007. — С. 1.

2. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т. Применение углеродных сорбентов с биоспецифической активностью в экстракорпоральной детоксикации // Эфферентная тер. — 2004. — № 1. — С. 21.
3. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н., Новосельцев О.С. Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. — 2000. — № 4. — С. 52–54.
4. Гуревич К.Я., Беляков Н.А., Соколов А.А. Современные направления развития ЭКГК // Эфферентная терапия. — 2004. — № 3. — С. 26–36.
5. Гуревич К.Я., Климов А.Н., Белоцерковский М.В. и др. Перспективы ЭКГК в лечении атеросклероза // Эфферентная терапия. — 1998. — № 1. — С. 17–20.
6. Клименко И.Т., Шувалова И.Н. Низко-интенсивное лазерное излучение у пациентов с ОАСНК // Лек. справ. — 2002. — № 8. — С. 98–102.
7. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. — СПб.: Фолиант, 2000. — 432 с.
8. Липатова И.О., Арсланова В.М., Крючков В.И. и др. Низко-интенсивное лазерное облучение в комбинированном лечении нижних конечностей, пораженных атеросклерозом // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 9–14.
9. Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Калашов П.Б. Лечение больных ХОЗАНК в условиях амбулаторной практики // Усовершенствованные медицинские технологии. — М., 2005. — С. 3.
10. Крейнес В.М., Ваизова О.И. Методы экстракорпоральной термической обработки плазмы в лечении атеросклероза: эффекты и механизмы клинической эффективности // Нефрологический семинар: Сборник работ VIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. — СПб., 2000. — С. 153–159.
11. Петров М.М., Таусон И.В., Фокина Т.В., Калинин Н.Н. Некоторые аспекты применения коротковолнового спектра ультрафиолетового облучения крови // Эфферентная терапия. — 2004. — № 1. — С. 10.
12. Петухов Е.Б., Александрова Н.П., Кошкин В.М. и др. Повышенная вязкость крови при хронической артериальной недостаточности конечностей и ее коррекция методом инфузии облученной ультрафиолетовыми лучами собственной крови больных // Клини. хир. — 1988. — № 7. — С. 26–29.
13. Покровский С.Н. Сорбционные технологии — итоги и перспективы // Эфферентная терапия. — 2003. — № 1. — С. 42–46.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Патарая С.А. и др. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Ч. II. Проблема эффективности и безопасности статинов // Кардиология. — 2007. — № 11. — С. 75–85.
15. Соколов А.А., Болдырев А.Г., Гуревич К.Я. и др. Анализ свойств отечественного гемосорбента для селективного удаления холестерина и атерогенных ЛП «Сфероцелл ЛП-М» в экспериментах ex vivo // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза: Материалы I объединенного конгресса (29–31 мая 2002 г.). — М., 2002. — С. 174.
16. Bambauer R., Schiel R., Latia R. Current topics on Low-Density Lipoprotein Apheresis // Ther. Apher. — 2001. — Vol. 5. — P. 293–300.
17. Bambauer R., Schnidewind J.M., Latia R. Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results // ASAIO. — 1999. — Vol. 45, № 5. — P. 403–407.
18. Cao Ning-Ning, Yu Yao-Ting, Wang Man-Van, Chen Chang-Zhi. In vitro study of a novel low-density lipoprotein adsorbent // Artif. Cells. Blood Substitut. and Immobil. Biotechnol. — 2002. — Vol. 30, № 1. — P. 53–61.

19. Dormandy J.A. Nonsurgical treatment of Buerger's disease // *Peripheral arterial disease: Medical problems.*—London; N.-Y.: Academic Press, 1982.—P. 369–372.
20. Kiesewetter H., Blume J., Jung F. et al. Bag plasmapheresis in patients with stage IIb peripheral arterial occlusive disease // *Klin. Wschr.*—1988.—Bd. 66, № 7.—S. 284–291.
21. Malchesky P.S., Koo A.P., Rybicki L.A. Apheresis technologies and clinical applications: The 2000 International Apheresis Registry // *Ther. Apher.*—2001.—Vol. 5, № 2.—P. 193–206.
22. Malsuzaki M., Hiramori K., Imaizumi T. et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) // *J. Amer. Coll. Cardiol.*—2002.—Vol. 17, № 40.—P. 220–227.
23. Murashima J., Vcki Y., Matsunaga Y. et al. Removal of low-density lipoprotein from plasma by adsorption increases bradykinin and plasma metric oxide levels in patients with peripheral atherosclerosis // *Blood Coagul. Fibrinolysis.*—1998.—Vol. 9, № 8.—P. 725–732.
24. Naganuma S., Agishi T., Ota K. LDL apheresis in atherosclerotic disease with hyperlipidemia // *ASAIO J.*—1996.—Vol. 38, № 3.—P. 436–439.
25. Nishimura S., Sekiguchi M., Kano T. et al. Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS) // *Atherosclerosis.*—1999.—Vol. 144, № 2.—P. 409–417.
26. Shettler V., Wieland E., Armstrong V.W. et al. First steps toward the establishment of a German low-density lipoprotein-apheresis registry: recommendations for the indication and for quality management // *Ther. Apher.*—2002.—Vol. 6, № 5.—P. 381–383.
27. Thompson G.R. et al. Assessment of longterm plasma exchange for familial hypercholesterolaemia // *Brit. Heart J.*—1988.—Vol. 43.—P. 680–688.
28. Thompson G.R. LDL apheresis // *Atherosclerosis.*—2003.—Vol. 167, № 1.—P. 1–13.
29. Umo H., Ucki Y., Murashima J. et al. Removal of LDL from plasma by adsorption reduces adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arteriosclerosis obliterans // *Atherosclerosis.*—1995.—Vol. 116, № 1.—P. 93–102.
30. Yamamoto T., Yamashita T. Low-density lipoprotein apheresis using the liposorber system: Features of the system and clinical benefits // *Therap. Apheresis.*—1998.—Vol. 2, № 1.—P. 25–30.

Поступила в редакцию 18.11.2010 г.