

ПЛАЗМАФЕРЕЗ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ОККЛЮЗИЙ АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Л.Н. Ильина, А.О. Елисеев, Э.Е. Власова, В.В. Кухарчук, Р.С. Акчури

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Цель исследования. Сравнить проходимость аутовенозных шунтов через год после операции в двух группах больных: на стандартной терапии статинами и на комбинированной терапии статинами и плазмаферезом.

Материалы и методы. В исследование вошло 19 больных после операции коронарного шунтирования с исходно умеренной гиперхолестеринемией (до 6,5 ммоль/л). Профилактическую терапию статинами (в основном аторвастатин в дозе 10 мг/сут) получали 10 больных. У 9-ти помимо терапии статинами проводились регулярные сеансы плазмафереза (1 раз в 2 недели) в течение первого года после операции. Через 1 год после операции всем больным была выполнена шунтография с использованием многодетекторной спиральной компьютерной томографии.

Результаты. У больных, получавших статины в сочетании с плазмаферезом, все аутовенозные шунты были проходимы. В группе получавших только статины было окклюзировано 13,7% аутовенозных шунтов (4 из 29).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности профилактически окклюзий аутовенозных шунтов с помощью регулярных процедур плазмафереза.

По данным проспективных исследований в течение первого года после операции коронарного шунтирования (КШ) окклюдировается 15-20% коронарных шунтов [1]. Поиск факторов, приводящих к окклюзии шунтов, а также способов их коррекции остается актуальным.

Прогностическая ценность маркеров воспаления представляет интерес, поскольку в течение первого года после операции КШ про-

исходит «разрушение» старой интимы аутовенозного шунта и формирование новой, свойственной артерии. Этот процесс плавно переходит в гиперплазию интимы и формирование атеросклеротической бляшки в отдаленный послеоперационный период (более года после операции). Маркеры воспаления могут отражать процесс формирования и гиперплазии неоинтимы в аутовенозном шунте.

Динамика маркеров воспаления в ближайший послеоперационный период была предметом ряда исследований. При этом отмечалось раннее повышение интерлейкина (ИЛ)-6 (через 6-26 ч) и более отсроченное повышение С-реактивного белка [СРБ] (на 2-5 сутки) после КШ [2].

В современных исследованиях не только констатируется повышенный риск развития различных осложнений после КШ у пациентов с исходно высоким уровнем маркеров воспаления, но и предпринимаются попытки лечения этого феномена. Так, *Blessing F. и соавт.* [3] проводили аферез фибриногена и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) пациентам в течение 8 дней после операции КШ, ориентируясь при этом на уровень фибриногена, и получили превосходные клинические результаты — проходимость шунтов через 6 месяцев составила 97,7%.

В отечественной практике были попытки использовать плазмаферез (ПФ) для лечения острого коронарного синдрома [4]. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией, которым проводилось несколько процедур ПФ, были лучше отдаленные результаты лечения по сравнению с группой, находящейся на терапии статинами. В этой работе акцент делался на достижении более низкого уровня холестерина (ХС) ЛНП за короткий период.

Целью настоящего исследования явилось сравнение проходимости аутовенозных шунтов через год после операции в двух группах больных: на стандартной терапии статинами и на комбинированной терапии статинами и ПФ.

Материал и методы.

В пилотное исследование вошло 19 мужчин с исходно тяжелыми проявлениями ИБС — стенокардией напряжения III-IV ФК и многососудистым поражением коронарных артерий. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту и наличию факторов риска (курение, отягощенный коронарный анамнез, артериальная гипертензия). Всем больным была выполнена операция КШ использованием внутренней грудной (маммарной) артерии (МКШ) и аутовенозных трансплантатов (АКШ). 9 больных вошло в группу, получающих терапию статинами и ПФ, 10 — терапию статинами.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Статины и ПФ (n=9)	Статины (n=10)
Возраст, лет (M±SD)	57±7	58±9
Семейный анамнез ИБС	6 (66%)	4 (40%)
Курение	2 (22%)	3 (30%)
ИМ в анамнезе	5 (56%)	7 (70%)
АГ	6 (67%)	10 (100%)
МКШ	9	10
АКШ (дистальные анастомозы)	26	29

Определение уровня липидов и СРБ методом с высокой чувствительностью (вчСРБ) проводился до операции, а также через 2 недели, 3 месяца и 1 год после нее. В группе больных, получающих комбинированную терапию (статины и ПФ), контрольные анализы крови забирались накануне сеанса ПФ и в конце процедуры. Назначение статинов проводилось в максимально ранние сроки — через 1-2 недели после операции. Аторвастатин (Липримар, Goedecke GmbH, Германия) в дозе 10 мг/сут, один — розувастатин (Крестор, AstraZeneca, Швеция) в дозе 10 мг/сут.

Терапия ПФ начиналась в течение 1-го месяца после КШ и проводилась 1 раз в 2 недели в течение первого года после операции. Через 1 год после КШ проводилось клиническое обследование больных обеих групп, включая нагрузочный тест (велоэргометрия или тредмил с предварительной отменой β-адреноблокаторов) и многодетекторная спиральная компьютерная томография (МС-КТ) коронарных шунтов с контрастом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Данные представлены как M±SD. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлена характеристика липидного спектра через 3 месяца после операции КШ. Статистически значимых отличий по уровню липидов между группами не было, если при сравнении в группе сочетания статина с ПФ учитывать уровни липидов перед проведением ПФ. После сеанса ПФ уровень липидов снижался, но к концу второй недели после процедуры возвращался к исходному (таблица 3).

Таблица 2

Липидный спектр больных через 3 месяца после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
Общий ХС, ммоль/л	4,1±0,9	4,5±0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,36	1,2±0,6
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3±0,88	2,3±0,48
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,15	1,0±0,2
Лп(а)	39±40	41±45

Примечание: в группе сочетания статина с ПФ указаны уровни липидов до процедуры ПФ.

В таблице 4 представлены результаты динамики гуморального медиатора воспаления вчСРБ в сравниваемых группах пациентов. Отмечалась закономерная тенденция к повышению вчСРБ

Таблица 3

Динамика липидного спектра больных в группе сочетания статина с ПФ через 3 месяца после операции КШ

Показатель	Перед сеансом ПФ	После сеанса ПФ
Общий ХС, ммоль/л	4,1±0,9	2,4±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,36	0,6±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3±0,88	1,3±0,51
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,15	1,2±0,3

через 2 недели после КШ, что связано с операционной травмой. Через 3 месяца и 1 год после операции показатели гуморального фактора воспаления снижались, причем через 3 месяца и 1 год после вмешательства уровень вчСРБ оказался ниже дооперационных значений.

Таблица 4

Содержание вчСРБ (мг/л) в крови больных в ходе исследования

Группа больных	До КШ	2 недели после КШ	3 месяца после КШ	1 год после КШ
Статин	4,36±9,24 (1,93)	9,13±8,24 (6,44)	2,01±2,66 (0,88)	1,52±2,13 (0,77)
Статин и ПФ	7,08±11,3 (1,64)	7,55±7,97 (5,79)	1,09±0,95 (0,68)	0,15±0,21 (0,70)

Примечание. В скобках указаны медианы значений показателя.

Таблица 5

Клиническая характеристика больных через 1 год после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
Возобновление стенокардии	0	3
Положительный результат велоэргометрии	0	4

В группе больных, получавших комбинированную терапию (статинов с ПФ), через 1 год после операции не было случаев возобновления стенокардии и по данным нагрузочной пробы ишемии миокарда не было выявлено. Среди пациентов,

принимающих только статинов, у трех возобновились ангинозные приступы на уровне стенокардии напряжения 2 ФК и еще у одного были выявлены ишемические изменения при проведении велоэргометрии.

По результатам контрольной (МС-КТ) коронарных шунтов через 1 год после операции в группе больных, получающих лечение статинами, из 29 аутовенозных шунтов было окклюзировано 4 (по одному аутовенозному шунту у 4-х больных). У больных их группы сочетания статинов с ПФ была отмечена 100% проходимость аутовенозных трансплантатов (26/0) (таблица 6).

Таблица 6

Результаты МС-КТ коронарных шунтов через 1 год после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
МКШ/окклюзия МКШ	9/0	10/0
АКШ/окклюзия АКШ	26/0	29/4 (13,7%)

Примечание. p=0,11 в сравнении с группой сочетания статина с ПФ.

Обсуждение

В последние десятилетия операция КШ стала методом выбора при лечении пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Достаточно хорошо изучены факторы риска ИБС и факторы окклюзии шунтов после КШ. Ключевым средством профилактики окклюзий аутовенозных шунтов являются статины. Имеются данные о влиянии высоких доз статинов на воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке [5,6] Активно изучается роль провоспалительных агентов (СРБ, ИЛ-6, фибриноген) в атеросклеротическом процессе, в дестабилизации пациентов с ИБС [7]. Операционная травма является пусковым моментом к значительному повышению факторов воспаления, что, возможно, является причиной ранних окклюзий шунтов у ряда пациентов. Мы наблюдали значимое повышение уровня вчСРБ через 2 недели после операции КШ. Проведение процедур ПФ, начиная с ранних сроков после операции КШ, позволяет

быстро снизить концентрацию не только липидов, но и факторов воспаления, а также улучшить реологические свойства крови. В нашем исследовании проходимость шунтов в группе сочетания статинов и ПФ составляла 100%. Эти результаты позволяют предположить, что терапия ПФ, снижая не только уровень липидов, но и уровень провоспалительных агентов, позволяет

добиться лучших отдаленных результатов после операции КШ.

Таким образом, гипотеза о профилактической роли терапии ПФ для улучшения проходимости аутовенозных шунтов в связи с изменением концентрации провоспалительных факторов после операции КШ, требует продолжения исследования.

Литература

1. Solymoss B.C., Marcil M., Wesolowska E., et al. Risk factors of venous aortocoronary bypass graft disease noted at late symptom-directed angiographic study. *Can. J. Cardiol* 1993; 9: 80-84.
2. Diegeler A., Doll N., Rauch T., et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102 (suppl. 3): III95-100.
3. Blessing F., Jaeger B.R., Oberhoffer M., et al. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses). *Z Kardiol* 2003; 92 (suppl. 3): III42-7.
4. Khodiev G., Merkulova I., Zaruba A., et al. Intensive lipid-lowering therapy rapidly improves endothelium-dependent dilatation in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 2001; 22.
5. Brull D.J., Sanders J., Rumley A., et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431-433.
6. Radaelli A., Loardi C., Cazzaniga M., et al. Inflammatory Activation During Coronary Artery Surgery and Its Dose-Dependent Modulation by Statin/ACE-Inhibitor Combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2750-2755.
7. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П., Нуралиев Э.Ю., Шахнович Р.М., Яровая Е.Б. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. *Кардиологический вестник* 2007; II(XIV), №2: 48-55.