

SOUHRN

LDL-aféze je metoda extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, který je mimo jiné přímým aktivátorem zánětlivých procesů aterosklerogeneze. Práce je rozdělena do dvou částí.

1. **CÍLEM PRVNÍ ČÁSTI PRÁCE** bylo zhodnotit 1000 procedur LDL-aféze metodou imunoadsorpce u 9 pacientů s těžkou formou familiárních poruch metabolismu lipidů, 5 mužů a 4 žen, medián věku 57 (19 - 61) let. Užívali jsme separátory krevních tělísek Cobe Spectra (COBE BCT, USA), adsorpčně-desorpční automat ADA nebo Adasorb (Medicap, Německo) a imunoadsorpční kolony LDL-Lipopak (Pocard, Rusko). Před každou LDL-aféze a těsně po ní byly stanovovány sérové hladiny lipidů a dalších parametrů. **Výsledky:** Medián celkové doby léčby LDL-aféze byl 6,7 (rozmezí 2,9 - 8,5) let, medián intervalu mezi procedurami byl 17 (4 - 294) dní, u homozygotů familiární hypercholesterolemie 14 dní. Medián trvání jedné procedury byl 3,8 (1,0 - 5,6) h. Medián množství zpracované plazmy byl 7000 ml, t.j. 99 (15 - 156) ml/kg váhy pacienta. Medián průtoku krve primárním přístrojem byl 70,0 (45,0 - 70,0) ml/min., průtoku plazmy 34,5 (20,3 - 38,2) ml/min. Medián poklesu celkového cholesterolu po LDL-aféze (v procentech preaféretické hodnoty) byl 70%, LDL-cholesterolu 86%, Lp(a) 74%, HDL-cholesterolu 26%, triacylglyceridů 59%; hemoglobin i hematokrit klesl o 7%, trombocyty o 9%, viskozita plazmy o 15%. Bylo provedeno 49 (11-109) LDL-aféze na jeden pár kolon. Medián doby užívání jednoho páru kolon byl 2,6 let. Regresní analýzou jsme neprokázali pokles efektivity ani selektivity imunoadsorpce v závislosti na počtu provedených výkonů. Nežádoucí účinky LDL-aféze byly mírné a nezávažné a jednalo se o projevy citrátové toxicity a vazo-vagální příhody. Byl vyvinut systém na odsávání vzduchu z imunoadsorpčních kolon. **ZÁVĚR:** Naše modifikace LDL-aféze na principu imunoadsorpce je účinná, selektivní a bezpečná. Kolony LDL-Lipopak jsou z dlouhodobého hlediska spolehlivým typem adsorbentů. Doporučením je nepřesahovat čtyři hodiny trvání LDL-aféze.

2. **VE DRUHÉ ČÁSTI PRÁCE** byl hodnocen vliv dvou po sobě následujících LDL-aféze na hladiny některých ukazatelů aktivity aterosklerogeneze.

a) *Solubilní P- a E-selektin a monocytární chemotaktický protein-1 (MCP-1).* **Výsledky:** U výše popsaného souboru byl po LDL-aféze zjištěn signifikantní reprodukovatelný pokles zvýšených hladin P-selektinu, ukazatele endoteliální (a trombocytární) aktivity (medián poklesu: o 31% a 30%) a pokles normálních hladin MCP-1 (o 22% a 41%). Hladiny E-selektinu, specifického ukazatele aktivity endotelu, byly též v normě, ale nebyly LDL-aféze signifikantně ovlivněny. Na poklesu MCP-1 se podílela především jeho nespecifická vazba v koloně, prokázaná poklesem hladin v plazmě vytékající z kolony oproti hladinám v plazmě do kolony přitékající. Adsorpce P- a E-selektinu kolonami prokázána nebyla. **Závěr:** poprvé v literatuře byl hodnocen vliv LDL-imunoadsorpce na hladiny těchto parametrů a posouzena jejich eliminace imunoadsorpčními kolonami.

b) *Mikroalbuminurie a neopterin v moči:* U souboru 10 nemocných s těžkou familiární dyslipidemií (6 mužů a 4 žen, medián věku 48 let, rozmezí 19 - 61 let), léčených LDL-imunoadsorpce (n=8) nebo filtrační metodou (n=2) s užitím filtrů Evaflux 4A (Kuraray, Japonsko) byla mezi dvěma LDL-aféze sledována mikroalbuminurie, ukazatel mikrovaskulární dysfunkce, a neopterin v moči, ukazatel aktivity monocyto-makrofágového systému. **Výsledky:** Index neopterin/kreatinin v moči nemocných byl oproti kontrolnímu souboru zvýšen a večer po LDL-aféze signifikantně poklesl (p=0,006), velikost poklesu korelovala signifikantně negativně s preaféretickou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a s jejich poklesem po LDL-aféze. Ranní hodnoty močového neopterinu nebyly LDL-aféze signifikantně ovlivněny, stejně tak jako močové vylučování albuminu. Index albumin/kreatinin statisticky významně koreloval s hladinou celkového a LDL-cholesterolu a neopterinu večer po LDL-aféze. **Závěr:** Poprvé v literatuře byl hodnocen vliv LDL-

imunoadsorpce na močové vylučování neopterinu a albuminu. Pokles neopterinu v moči večer po aferéze je v souladu s diurnálním rytmem vylučování neopterinu a byl méně vyjádřen u nemocných s těžší hypercholesterolemií, u kterých je aktivita monocyto-makrofágového systému pravděpodobně obtížněji ovlivnitelná LDL-aferézou a/nebo jsou u těchto nemocných zúženy variace diurnálního rytmu vylučování neopterinu, pravděpodobně následkem zvýšené bazální monocytární aktivity pocházející z aterosklerotických plátů. Výsledky ukazují na spojitost mezi mikrovaskulárním postižením, aktivitou monocyto-makrofágového systému a tíží hypercholesterolemie.

c) *C-reaktivní protein (CRP), sérový neopterin, endoglin a CD40 ligand (CD40L).* U téhož souboru v jiné době byl po LDL-aferéze pozorován významný reprodukovatelný pokles normálních sérových hladin vysoce senzitivní metou stanoveného CRP (medián poklesu: o 34% a 40%), CD40L (o 40% a 38 %) a zvýšených hladin endoglinu (o 26% a 21%). Sérová koncentrace neopterinu byla v normě a nebyla LDL-aferézou ovlivněna. Nebyla prokázána eliminace těchto molekul kolonami ani filtry. Hladina CD40L korelovala s hladinami celkového ($r_s = 0,721$, $p = 0,016$) a LDL-cholesterolu ($r_s = 0,818$, $p = 0,002$). **Závěr:** Bylo provedeno originální sledování dynamiky CD40L (prostředníka vlivu T-lymfocytů na zánětlivé procesy) a endoglinu (ukazatele aktivity a postižení endotelu) u extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, popsán vliv LDL-imunoadsorpce na hladiny sérového neopterinu a CRP a hodnocena eliminace těchto molekul kolonami a filtry.

ZÁVĚR K DRUHÉ ČÁSTI PRÁCE: Zvýšené hladiny některých výše uvedených parametrů ukazují na aktivitu aterogenetických dějů, neboť u nemocných nebyla prokázána jiná zánětlivá choroba. Pokles výše jmenovaných parametrů po LDL-aferéze je multifaktoriální, s podílem dílce oběhu nemocného, v některých případech významnou vazbou molekul v koloně a pravděpodobně jejich sníženou produkcí a/nebo zvýšenou eliminací v důsledku eliminace aterogenních činitelů, především LDL-cholesterolu. Nezávisle na příčině, redukce hladin těchto imunologicky aktivních molekul přispívá k příznivým účinkům LDL-aferézy na aterogenezi.