

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

MODERN CONCEPTS OF PLASMAPHERESIS TREAT CORONARY ARTERY DISEASE OF POSSIBILITIES

*Ju. Mal'chevskij
A. Ragimov
E. Kasparov*

Summary. It was performed the analysis of literature data on the potential use of plasmapheresis in treatment of coronary heart disease. It is shown that the basis of clinical manifestations in these patients is change in the rheological properties of blood — blood viscosity due primarily aggregation of red blood cells and platelets, and plasma viscosity. There are reports about the hemorheological disorders may be harbingers of development and cause myocardial infarction, due to coronary artery disease in need of treatment aimed at correcting the rheological changes. Currently accumulated experience with plasmapheresis in clinical practice, it demonstrated the prospects of this method application as a pathogenesis based treatment of cardiovascular diseases. It is concluded that the need for further in-depth studies of mechanisms influence of this treatment on the rheological properties of blood, evaluate the clinical efficacy and safety of plasmapheresis in the complex treatment of coronary heart disease.

Keywords: coronary heart disease, blood viscosity, blood rheology, erythrocyte aggregation, plasmapheresis.

Мальчевский Юрий Евгеньевич

*К.м.н., с.н.с., НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ
КНЦ СО РАН
malchevskiyy@mail.ru*

Рагимов Алигейдар Алекперович

*Д.м.н., профессор, ФППОВ Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова*

Каспаров Эдуард Вильямович

*Д.м.н., профессор, директор, НИИ медицинских
проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН*

Аннотация. Выполнен анализ литературных данных о возможности использования плазмафереза в комплексном лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что в основе ряда клинических проявления у этих больных лежит изменение реологических свойств крови — вязкость крови, обусловленной в первую очередь агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, а также вязкость плазмы. Имеются сообщения о том, что гемореологические нарушения могут быть предвестниками развития и причиной инфаркта миокарда, в связи с чем, необходимо лечение ИБС, направленное на коррекцию реологических сдвигов. В настоящее время накоплен опыт использования плазмафереза в клинической практике, продемонстрированы перспективы его применения как патогенетически обоснованного метода лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сделан вывод о необходимости проведения дальнейших углубленных исследований механизмов влияния данного вида лечения на реологические свойства крови, оценки клинической эффективности и безопасности применения плазмафереза в составе комплексной терапии ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вязкость крови, реологические свойства крови, агрегация эритроцитов, плазмаферез

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности России, стран Европы и США. Они наносят крупный ущерб социальной и экономической сторонам жизни общества [8]. Ежегодно от ССЗ в мире умирает около 16,7 млн. человек [8]. В Российской Федерации уровень смертности населения от ССЗ также остается высоким, существенно превосходя средний европейский показатель [1]. Учитывая значительные потери, наносимые экономике в результате длительной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности трудоспособного населения от болезней системы кровообращения, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС), среди направлений научных исследований в медицине поиск методов лечения и контроля ССЗ остается одним из приоритетов [8].

В настоящее время наметилась тенденция к связыванию в единое целое каскада клинических проявлений ССЗ, в первую очередь атеросклеротических изменений сосудистой стенки, с нарушениями реологических свойств крови (РСК). Предпринимаются попытки оценки этих биофизических характеристик в ходе диагностики и влияния на них при проведении комплекса лечебных мероприятий [9].

Следует отметить, что медикаментозные и другие традиционные методы воздействия на РСК далеко не всегда приводят к значимым изменениям в клинической картине ИБС. Внимание исследователей все больше привлекают возможности использования экстракорпоральных методов в лечении ССЗ. Учитывая возможные ограничения или противопоказания для применения данных методов при различных клинических вариантах ИБС, особое место в исследованиях отдается плазмаферезу (ПФ), применяемому

при целом ряде заболеваний и патологических состояний.

Цель работы

Анализ литературных данных о возможности использования плазмафереза в комплексном лечении ишемической болезни сердца.

Реологические свойства крови: общие сведения о механизмах нарушения и диагностической значимости

Условия кровообращения в сосудах зависят как от пропульсивной деятельности сердца, так и от биофизических свойств самой крови, в первую очередь ее вязкости (внутреннего трения). Значение вязкости крови (ВКр) человека составляет 3–5 сП (при вязкости плазмы — 1,9–2,3 сП), оно характерно для быстрого тока и нормального состава крови (гематокрит около 40%, содержание белков в плазме 65–80 г/л). При снижении скорости кровотока, кровь начинает проявлять свойства неньютоновской жидкости, при этом ее вязкость прогрессивно увеличивается [6,7].

На данный показатель влияет количество суспензированных частиц, их свойства (степень интенсивности и обратимости образования агрегатов эритроцитов (АЭ) и тромбоцитов (АТ), способность эритроцитов к деформации (ДФЭ), свойства суспензирующего раствора (вязкость плазмы, ее белковый и липидный состав), температура и рН крови и другие факторы [9,14].

В формировании «клеточного» компонента вязкости крови ведущая роль принадлежит эритроцитам [14], из стандартных лабораторных показателей наиболее интересен гематокрит, с ростом которого повышается и вязкость крови. Неньютоновские свойства крови в значительной степени наиболее полно реализуются при значениях гематокрита 30–60%, при более высоких значениях текучесть крови существенно ухудшается.

Текучесть крови в крупных сосудах обусловлена в основном насосной функцией сердца и мало зависит от свойств форменных элементов. В то же время в венах и артериолах, наоборот, кровь течет при низких напряжениях сдвига, и здесь вязкость в значительной степени определяется АЭ [6]. Выраженная внутрисосудистая агрегация приводит к скоплению эритроцитов в системе микроциркуляции (секвестрации форменных элементов), что приводит к снижению кислород-транспортной функции крови [6,14]. Однако, благодаря эффекту Фареуса-Линдквиста, эффективная вязкость крови в сосудах диаметром менее 500 мкм снижается

из-за переориентации эритроцитов вдоль оси сосуда и построения их в цепочку. Бесклеточная краевая зона с низкой вязкостью образует слой, относительно которого скользят клетки крови [15].

Основная роль в течении крови по капиллярам, где клеткам приходится преодолевать просвет сосудов, не превышающий размера самого эритроцита, принадлежит способности эритроцитов к деформации. Нарушение деформации и соответственное изменение ВКр возможно вследствие накопления в мембране эритроцитов холестерина (ХС), отложения на поверхности крупномолекулярных белков (дериватов фибриногена (ФБ), иммуноглобулинов, парапротеинов), увеличения осмотического давления внутри эритроцитов из-за снижения активности Na^+ -, K^+ -зависимой АТФазы, с увеличением количества натрия и воды в эритроците. Оно приводит к увеличению вязкости и сосудистого сопротивления в микроциркуляторном русле, что затрудняет продвижение эритроцитов по капиллярам [9,14].

Другой способ эритроцитов влиять на вязкость крови — посредством воздействия на функциональное состояние тромбоцитов. Выделяя в плазму крови АДФ и факторы коагуляции, эритроциты «подталкивают» тромбоциты друг к другу и к сосудистой стенке, стимулируя процессы адгезии и агрегации тромбоцитов [9].

Тромбоциты в свою очередь оказывают влияние на формирование условий пристеночного кровотока. Они принимают участие в АЭ, выделяя факторы активации, способствующие внутрисосудистому свертыванию крови. Наиболее полно возможности влияния на РСК тромбоциты реализуют в зонах турбулентного кровотока в местах бифуркаций, а также в зонах медленного кровотока и застоя, которые, возникают ниже физиологического или патологического сужения сосуда [6].

Также вязкость крови зависит от вязкости плазмы (ВПл), которая определяется ее белковым и липидным составом. Повышению ВПл способствуют увеличение концентрации крупномолекулярных белков, в первую очередь фибриногена и его дериватов, а также гамма-глобулинов [12].

Изменения гемодинамических и гемореологических показателей и их взаимосвязь описываются законом Хагена-Пуазейля, согласно которому объемная скорость кровотока обратно пропорциональна вязкости крови. Из него следует, что на величину локального напряжения сдвига и периферического сосудистого сопротивления (ПСС) влияют не только сократительная способность миокарда и тонус сосудов, но и свой вклад вносят показатели РСК [11,13].

Независимо от того, какой из механизмов или являясь ведущим в нарушении РСК в каждом конкретном случае, при повышении вязкости крови, увеличивается и «вязкостное» сопротивление току крови (в основном в микроциркуляторном русле), следовательно возрастает постнагрузка на миокард на фоне ухудшения органического и миокардиального кровотока [14]. Здесь стоит упомянуть роль состояния прекапилляров, которые могут отвечать констрикцией или дилатацией на изменения гидростатического давления в системе микроциркуляции и таким образом что в значительной мере влиять на ПСС. В случае снижения компенсаторных возможностей прекапилляров роль регулятора лимитирования кровотока в микроциркуляторном русле приходится принимать ВКр [10].

В здоровом организме РСК и, в частности, ее вязкость физиологически могут варьировать в достаточно широком диапазоне. Имеются данные об изменениях РСК при физической нагрузке и стрессовых ситуациях, изменении атмосферного давления, а также сезонные изменения РСК. Однако, при сердечно-сосудистых заболеваниях состояние РСК меняется, и уже на ранних стадиях ИБС реология крови жестко фиксируется на уровнях, не соответствующих нормальным. Большинство исследователей отмечают увеличение вязкости крови и плазмы, усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов [2,6,9]. Увеличение ВПл происходит в основном из-за повышения концентрации фибриногена и его дериватов, как следствие увеличивается ВКр [11]. Есть данные о корреляции уровня ФБ со смертностью среди лиц, страдающих ССЗ — повышение его концентрации имеет высокое прогностическое значение в отношении летального исхода. Такая связь между гиперфибриногенемией и наличием факторов риска у больных ИБС была показана в ряде международных исследований: Swedish WOLF (Work Organization, Lipids and Fibrinogen); SHEEP (Stockholm Heart Epidemiology Program); CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults; Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, PRIME (prospecting study of myocardial infarction) [10].

Мнение относительно изменений ВКр у больных стенокардией напряжения (СтН) неоднозначно, но ряд авторов уже рассматривает ее как реологический синдром. Однозначно установлено, что в нарушении текучих свойств крови у больных СтН ключевую роль играет усиленная АгЭ. [6,7]. Важную роль в нарушении РСК при ИБС играют изменения реологических свойств самих эритроцитов и тромбоцитов [2]. По мнению большинства авторов, АгЭ при стенокардии повышена [9]. Выявлены достоверные связи между наличием ИБС и ускорением процесса медленной агрегации эритроцитов, что отражается в образовании крупных двух- и трехмерных агрегатов, не встречающихся в кровотоке в норме, но регистрируемых при ССЗ, в том числе и ишемической болезни сердца. [10].

Контроль реологических показателей крови имеет прогностическое значение для оценки неблагоприятного исхода ИБС в длительном наблюдении. Установлено, что у больных ИБС ударный объем резко снижается при увеличении предела текучести крови [14]. Есть данные, что тест на гиперагрегацию эритроцитов может служить прогнозом ИБС с чувствительностью 0,57 и специфичностью 0,767. Из сказанного выше следует, что гипервязкий и гиперагрегационный синдромы могут рассматриваться как факторы первичного риска ишемических заболеваний [12].

В патогенезе гемореологических и микроциркуляторных расстройств при ОИМ основную роль играют изменения АгЭ, которая повышена уже в первые часы ОИМ с тенденцией к дальнейшему увеличению в динамике заболевания. Наибольшие значения этого показателя выявлены у больных с острой левожелудочковой недостаточностью, что скорее всего обусловлено выраженными расстройствами в системе микроциркуляции у этой категории больных [7].

В ряде исследований продемонстрированы изменения функционального состояния тромбоцитов при ИБС [2]. Обнаружено, что при ИБС дезагрегация тромбоцитов снижена, а АгТ и адгезивность тромбоцитов наоборот повышены [6,7]. При этом у больных со значительно усиленной АгТ нарушения РСК проявляются повышенной ВКр при высоких скоростях сдвига. По литературным данным, во время ангинозного приступа агрегация тромбоцитов повышается. У больных прогрессирующей стенокардией обнаруживаются выраженные сдвиги параметров адгезивности тромбоцитов, уровня фибриногена, фактора Виллебранда.

По мере прогрессирования ИБС все указанные нарушения только усугубляются: частота микроциркуляторных нарушений растет, повышаются ВКр, АЭ, увеличивается количество тромбоцитов и АгТ. Все эти изменения могут стать причиной ишемии миокарда, проявляясь клинически приступами болей, развитием сердечной недостаточности и нарушений ритма при ИБС. Полагают, что в развитие аритмии при ИБС также вносят вклад микроциркуляторные нарушения кровообращения, в частности ухудшение вязкоэластических свойств крови. Это связывают с повреждением эндотелия сосудов и усиленным образованием агрегатов форменных элементов.

Многочисленные исследования посвящены изучению РСК у больных острым инфарктом миокарда. Установлено, что у больных ОИМ вязкость крови, а также вязкость плазмы, коррелируют с концентрацией фибриногена. Гемореологические нарушения могут быть предвестниками развития ОИМ или его первопричиной, в связи с чем на ранних стадиях ИБС необходимо лечение, направленное на коррекцию реологических

сдвигов [5]. Важными показателями в прогностическом плане при ОИМ являются значения гематокрита, ВКр, ВПл, Дф Э. На фоне снижения насосной функции сердца, реологические и микроциркуляторные нарушения способствуют усугублению ишемии и тканевой гипоксии и во многом определяют тяжесть клинических симптомов и наличие осложнений ОИМ. При уменьшении пропульсивной силы миокарда падает артериальное давление или, другими словами, напряжение сдвига в потоке крови, что способствует большей агрегации и блокаде микроциркуляторного русла с развитием плазмостока. Прогрессирование секвестрации форменных элементов приводит к полному прекращению кровотока с развитием некроза тканей. Клинически это проявляется опасными нарушениями ритма сердца и проводимости, острой дыхательной и почечной недостаточностью [7,9].

Очевидно, что мероприятия, направленные на нормализацию РСК при ИБС, должны положительно влиять на показатели гемодинамики и кровоснабжение миокарда, снижая выраженность клинических проявлений заболевания [10].

Применение плазмафереза как патогенетически обоснованного метода коррекции нарушений реологических свойств крови

Плазмаферез — трансфузиологическое вмешательство, при котором после выведения части плазмы, в организм возвращаются форменные элементы крови, взвешенные в плазмозамещающем растворе. Термин впервые был предложен J. Abel et al. в 1914 г., в этом же году ПФ был выполнен в эксперименте отечественными исследователями В.А. Юревичем и Н.К. Розенбергом. Данный метод широко применяется для заготовки плазмы и с лечебной целью в нашей стране после утверждения «Инструкции по применению плазмафереза» Министерством здравоохранения СССР в 1972 г.

Эффект ПФ отмечен при лечении гиперлипидемии, коррекции наследственных нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии [13]. Некоторые исследователи полагают, что для профилактики и лечения атеросклероза также оправдано применение ПФ, как эффективного и безопасного метода [13].

Клиническая эффективность ПФ при лечении ИБС в настоящее время не вызывает сомнений: его включение в комплексную терапию позволяет добиться отчетливого положительного эффекта, сохраняющегося от 3 месяцев до трех лет, причем, чем ниже функциональный класс стенокардии, тем более длительным является период ремиссии после процедуры. Среди биохимических показателей отмечается устойчивое возвращение

к нормативным показателям содержания общего белка, ФБ, триглицеридов, холестерина, нормализуется липидный спектр. В коагулограмме пациентов, получавших ПФ снижается до нормы количество тромбоцитов и АгТ, проявляются признаки уменьшения гиперкоагуляционного синдрома, а также достоверно улучшаются реологические свойства крови. Положительные изменения в липидном спектре сохраняются в течение 6 месяцев, что имеет значение для замедления прогрессирования атеросклероза.

Имеются данные, что применение ПФ в составе комплексной терапии острого инфаркта миокарда снижает тяжесть состояния больных, уменьшает проявления сердечной недостаточности, расстройств микроциркуляции, частоту, интенсивность и длительность ангинозных приступов. В связи с нормализацией после ПФ биохимических показателей плазмы и следующим из него снижением концентрации высокомолекулярных соединений в крови больных ОИМ снижается степень ишемии миокарда. Имеются данные о положительном влиянии ПФ при кардиогенном шоке. Установлено, что применение ПФ приводит к нормализации РСК и оптимизации объема циркулирующей крови и гемодинамики, что благотворно сказывается на условиях миокардиального кровотока и кислородном снабжении миокарда [3].

Особый интерес представляют сведения о применении ПФ у больных стенокардией напряжения, рефрактерной к традиционной медикаментозной терапии [4]. В них было показано, что использование ПФ у данной категории пациентов снижает вязкость крови, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Нормализация РСК продемонстрирована уже после первого сеанса ПФ, при этом выявляется воздействие преимущественно на «плазменный» компонент ВКр — снижение ВПл, уровня ФБ; последующие сеансы ПА оказывают преимущественное воздействие на «клеточный» компонент ВКр — нормализуя АгЭ, АгТ, Дф Э. Авторами выявлено снижение ОПСС и увеличение пропульсивной способности миокарда, причем наибольший клинический эффект был отмечен в группе больных с гипокинетическим типом кровообращения и с исходно более высокими значениями ВКр, ПНС, АгЭ, АгТ. Показана взаимосвязь изменений РСК и гемодинамики при применении ПФ — нормализация РСК сопровождалась снижением ОПСС и увеличением пропульсивной способности миокарда. Клиническая эффективность ПФ у больных стенокардией напряжения коррелировала с увеличением толерантности к физической нагрузке [4].

Заключение

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ИБС, сохраняют статус высокозначимой

медико-социальной проблемы, что обусловлено их лидирующим положением в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. Исследования последних лет открыли новый этап в понимании процессов повреждения при ишемии миокарда, определили основные механизмы гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений при формировании стойких очаговых морфологических дефектов.

Многочисленные исследования показывают наличие патогенетически значимых корреляций реологических свойств крови и гемодинамики при ИБС: при падении сократительной способности миокарда замедляется периферический кровоток, что из-за неньютоновских свойств крови приводит к увеличению ее вязкости и увеличению «вязкостного» сопротивления кровотоку, повышению ОПСС и возрастанию постнагрузки на сердце. В условиях ограниченного коронарного резерва повышение вязкости крови способствует ухудшению перфузии в миокарде. Происходит формирование своеобразного «порочного круга», основными звеньями которого являются измененные РСК с одной стороны, и сниженная сократительная способность миокарда в условиях лимитированного сосудистого резерва с другой. При

прогрессировании ИБС система взаимодействия гемореологических и гемодинамических факторов может достигнуть предела компенсаторных возможностей. В этом случае даже небольшие изменения ее компонентов могут вызвать патологические сдвиги, результатом которых станет ангинозный приступ, развитие ОИМ, возникновение острой сердечной недостаточности или нарушений ритма.

Выполненный анализ литературных данных свидетельствует о том, что в настоящее время накоплен определенный опыт применения экстракорпоральных методов лечения, в частности плазмафереза, в клинической практике, однако их влияние на реологические свойства крови при применении в составе комплексной терапии у больных с ССЗ изучено недостаточно: не определены клинические и лабораторные показания к применению этих методов, критерии оценки их эффективности в аспекте влияния на вязкость крови и иммунный статус пациентов. Очевидной представляется необходимость дальнейшего совершенствования и оценки клинической эффективности и безопасности применения плазмафереза в составе комплексной терапии ИБС на основе глубокого изучения механизмов влияния данного вида лечения на реологические свойства крови рассматриваемого контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. Рандомизированные клинические исследования по профилактике внезапной сердечной смерти: принципы и итоговые показатели // *Анналы аритмологии: рецензируемый научно-практический журнал*. — 2010. — № 2. — С. 5–14.
2. Васюк Ю. А. Ишемический каскад и возможность миокардиальной цитопротекции // *Мат. 3 Росс. научного форума с межд. участием «Кардиология»*. — М., 2001. — С. 5.
3. Годулян А. В. Метаболическая и гормональная коррекция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом тип 2, под влиянием плазмафереза и лазеротерапии: Автореф. дисс. . . канд. мед. наук. — М., 2002. — 24 с.
4. Задионченко В. С., Каменкер Е. С., Чиквашвили И. А. Изменение тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью под влиянием лечения // *Кардиология*. — 1989. — № 9. — С. 51–54.
5. Линецкая Н. Э., Мазуров В. И., Столов С. В. Влияние системной энзимотерапии на уровни некоторых цитокинов у больных ишемической болезнью сердца // *Медицинская иммунология*. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 132.
6. Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Парфенов А. С. Актуальные проблемы гемостазиологии. — М., 1979. — С. 140–146.
7. Люсов В. А., Савенков М. П. Современные проблемы терапии нарушений реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 1988. — № 5. — С. 5.
8. Оганов Р. Г., Фомина И. Г. (ред). *Болезни сердца*. — М.: Литтерра, 2006. — 1328 с.
9. Фирсов Н. Н., Джанашия П. Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. — М.: Изд-во РГМУ, 2008. — С. 274.
10. Baskurt O. K. In vivo correlates of altered blood rheology // *Biorheology*. — 2008. — Vol. 45 (6). — P. 629–638.
11. Danesh J., Wheeler J. G., Hirschfield G. M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350 — P. 1387–1397.
12. Késmárky G., Kenyeres P., Rábai M., Tóth K. Plasma viscosity: a forgotten variable // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2008. — Vol. 39 (1–4). — P. 243–246.
13. Mancini E., Santoro A. Plasmapheresis in intensive care // *G. Ital. Nefrol.* — 2012. — Vol. 29, Suppl. 54. — P. 91–102.
14. Marossy A., Svorc P., Kron I., Gresová S. Hemorheology and circulation // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 2009. — Vol. 42 (4). — P. 239–258.
15. Owen-Lynch P. J. Analyzing the oscillatory components of the dynamics of blood flow // *J. Appl. Physiol.* — 2008. — Vol. 105 (1). — P. 374.