

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Гофман Ефим Абрамович

**Применение плазмафереза при остром коронарном
синдроме**

14.00.06 - Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -

доктор медицинских наук,
профессор, действительный член РАЕН
Габинский Я.Л.

Научный консультант -

доктор медицинских наук,
профессор, действительный член РАЕН
Оранский И.Е.

Екатеринбург 1999

Оглавление

Введение	6
ГЛАВА 1. Нарушения свойств крови у больных острым коронарным синдромом	10
1.1. Клинические особенности больных с острым коронарным синдромом	10
1.2. Изменение гемостаза у больных острым коронарным синдромом	12
1.3. Изменения реологических свойств крови у больных с острым коронарным синдромом	18
1.4. Изменения биофизических параметров плазмы крови у больных с острым коронарным синдромом	27
1.4.1. Структурные параметры плазмы крови	28
1.4.2. Оптические свойства плазмы крови	28
1.5. Применение плазмафереза в кардиологической практике	30
1.5.1. Механизмы действия плазмафереза	31
1.5.2. Влияние на эффективность применения плазмафереза свойств замещающих плазму растворов	40
1.5.3. Применение плазмафереза при остром коронарном синдроме	43
1.6. Резюме	46
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	48
2.1. Общая характеристика исследуемых больных	48
2.2. Методы исследования	51
2.2.1. Клинико-биохимические и коагулогические методы исследования	51
2.2.2. Метод измерения вязкости крови и плазмы	53
2.2.3. Метод рефрактометрии	54

2.2.4. Метод поляризационной микроскопии плазмы крови	55
2.3. Методика проведения плазмафереза	56
2.4. Методика статистической обработки материала	61
ГЛАВА 3. Исследования "острофазной реакции" у больных острым коронарным синдромом	62
3.1. Исследования крови больных острым коронарным синдромом в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией	64
3.2. Биофизические исследования плазмы крови больных в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных нестабильной стенокардией	69
3.2.1. Текстуриный анализ плазмы крови больных в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных нестабильной стенокардией	70
3.2.2. ПППК больных ОИМ, осложненного РПИС, и больных с нестабильной стенокардией	74
3.3. Резюме	78
ГЛАВА 4. Показатели жидкостного гомеостаза у больных острым коронарным синдромом	80
4.1. Характеристика больных, отобранных для проведения плазмафереза	81
4.2. Давность клинических проявлений атеросклероза различных локализаций в анамнезе	82
4.3. Биохимические и реологические параметры крови больных ОИМ, осложненным РПИС и НС, находившихся на плазмаферезе	83
4.4. Биофизические параметры крови больных острым коронарным синдромом находящихся на ПФ	92
4.5. Резюме	98

ГЛАВА 5. Эффективность применения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом	99
5.1. Эффективность проведения ПФ в группе больных ОИМ с РПИС	99
5.2. Эффективность проведения ПФ у больных с НС	108
5.3. Биофизические методы исследования плазмы крови, как маркер эффективности проведения ПФ	116
5.4. Резюме	119
Заключение	121
Выводы	132
Методические рекомендации	134
Литература	136

Используемые сокращения

АДФ - аденозиндифосфат;
АКШ - аорто-коронарное шунтирование;
АТ - антитромбин;
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время;
ВП - вязкость плазмы;
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
ИБС - ишемическая болезнь сердца;
ИМ - инфаркт миокарда;
ИТАП - ингибитор тканевого активатора плазминогена;
КФС - анализ кристаллических фаз сыворотки крови;
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности;
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности;
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности;
МДФ - миокардиодепрессивный фактор;
МОК - минутный объем крови;
НК - недостаточность кровообращения;
ОИМ - острый инфаркт миокарда;
ОКС - острый коронарный синдром;
ОПС - общее периферическое сопротивление;
ОСН - острая сердечная недостаточность;
ОХК - общий холестерин крови;
ОХС - общий холестерин сыворотки;
ОЦП - объем циркулирующей плазмы;
ПВ - протромбиновое время;
ПДФ - продукты деградации фибриногена;
ПОЛ - перекисное окисление липидов;
ПППК - показатель преломления плазмы крови;

ПФ - плазмаферез;

РАСК - регуляция агрегатного состояния крови;

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы;

ТАП - тканевой активатор плазминогена;

ТВ - тромбиновое время;

ТГ - триглицериды;

УО - ударный объем;

ХС - холестерин сыворотки;

ХСЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности;

ЦАМФ - циклический аденозин-монофосфат;

ЦИК - циркулирующие иммунокомплексы;

ЧСС - частота сердечных сокращений.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых промышленных центрах. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость, смертность и инвалидность от ИБС во многих странах мира занимает одно из первых мест. Наиболее тяжелым осложнением ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Актуальность проблемы. Острый коронарный синдром (ОКС), под которым мы понимаем нестабильную стенокардию (НС) и острый инфаркт миокарда характеризуется рядом клинических и лабораторных симптомов, связанных с нарушением гомеостаза и реологических свойств крови, влияющих на его течение [52]. Нарушение реологических и свертологических свойств крови являются одними из наиболее значимых показателей и они определяют прогноз заболевания, причем данные нарушения могут как вызывать развитие острой коронарной патологии, так и быть ее следствием и усугублять дальнейшее течение болезни. Увеличение вязкости крови и ее свертывания у больных острой коронарной патологии приводит к ухудшению микроциркуляции, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), повышению общего периферического сопротивления, что усугубляет сердечную и коронарную недостаточность [80].

Большое распространение в последние годы получила коррекция нарушения реологических и свертологических свойств крови методом плазмафереза (ПФ). Плазмаферез - экстракорпоральный эфферентный метод, который способствует удалению из организма вместе с плазмой некротических и

ишемических токсинов, миокардиодепрессантного фактора, холестерина и липопротеидов, иммунных комплексов и т.д. Кроме того эффективный плазмаферез повышает чувствительность к медикаментозной терапии [52].

Однако, эффективность применения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом составляет по данным [50, 51, 84] 75%. В 25% случаев стабилизации течения стенокардии не наблюдается и даже отмечается ухудшение клинического течения болезни. В связи с этим необходимы данные, позволяющие производить превентивную оценку эффективности плазмафереза у больных острым коронарным синдромом.

Цель работы: На основании углубленного исследования показателей жидкостного гомеостаза разработать критерии отбора больных ОКС на процедуру ПФ и повысить его эффективность.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить характер изменений некоторых показателей жидкостного гомеостаза в период протекания "острофазной реакции" у больных ОКС.
2. Разработать критерии отбора больных ОКС на ПФ, определить маркеры и их прогностическую ценность.
3. Изучить влияние ПФ на показатели жидкостного гомеостаза, текучие и биофизические свойства крови.
4. Оценить эффективность применения ПФ у больных ОКС и уточнить показания и противопоказания к нему.

Научная новизна. Впервые показана корреляция биофизического показателя - показателя преломления плазмы крови (ПППК) с концентрацией в плазме крупномолекулярных субстанций (фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов

(РФМК), глобулинов и т.д.) и использована динамика ПППК в качестве маркера интенсивности протекания реакции "острой фазы" при ОИМ.

Впервые использованы биофизические показатели для отбора больных ОИМ, осложненным ранней постинфарктной стенокардией (РПИС) и НС на процедуру ПФ: уровень и динамика ПППК и текстурообразующие свойства плазмы крови.

Обоснованы критерии отбора больных ОИМ, осложненным РПИС, и НС на процедуру ПФ с учетом комплекса исходных клинико-анамнестических, реологических, коагулологических, биохимических и биофизических данных.

Практическая ценность. Разработанный метод отбора больных ОИМ, осложненным РПИС, и НС на процедуру ПФ позволяет прогнозировать результат проведения ПФ этим больным и повысить эффективность проводимого ПФ до 95%.

Внедрение результатов. Результаты данного исследования в настоящее время используются в работе Екатеринбургского Кардиологического Научно-Практического Центра, в Областной Клинической Больницы №1 и в Городской Клинической Больнице №40.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Научно-Практической конференции "Вторичная профилактика ИБС: достижения и перспективы" (Тюмень, 1997), на 5-ой и 6-ой конференциях Московского общества гемафереза (Москва, 1997, 1998), на 4 Российском Национальном Конгрессе "Человек и лекарство" (Москва 1997), на 3-ем Международном конгрессе "Кардиостим-98" (Санкт-Петербург, 1998), 69-th Meeting of the European Atherosclerosis Society (EAS) (Finland, 1998).

Основные положения диссертации, представляемые к защите:

1. ПППК и вязкость плазмы (ВП) коррелируют с концентрационными характеристиками высокомолекулярных соединений, которые участвуют в реакции "острой фазы" при ОИМ и динамика ПППК в первые 5 суток ОИМ является маркером интенсивности протекания этой реакции.

2. Текстурные особенности закристаллизованных образцов плазмы крови отражают тяжесть заболевания. Установлены различия текстур в группе больных ОИМ и в группе больных НС. При применении ПФ показатели текстурообразования могут выступать в роли маркеров прогноза его эффективности.

3. Эффективность проведения ПФ у больных ОКС не однозначна. При высоком коагулогическом, реологическом потенциалах крови и высокой концентрации крупномолекулярных соединений плазмы следует ожидать положительного результата. При противоположных исходных характеристиках жидкостного гомеостаза результат может быть отрицательным.

4. После проведения эффективного ПФ больным ОКС наблюдается снижение повышенного реологического, коагулогического потенциалов крови и уменьшение концентрации крупномолекулярных соединений плазмы. У больных ОКС с неэффективно проведенным ПФ таких закономерностей не отмечается.

5. Разработанные критерии отбора больных ОКС на ПФ позволяют прогнозировать результат эффективности ПФ этим больным и повысить его эффективность до 95%.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 работ в центральной печати, получены приоритеты по 2 патентам на изобретение.

ГЛАВА 1. Нарушения свойств крови у больных острым коронарным синдромом

1.1. Клинические особенности больных с острым коронарным синдромом.

В патогенезе острого коронарного синдрома различные авторы придают основное значение стенозирующему атеросклерозу коронарных артерий, в частности, коронаротромбозу и недостаточности коллатерального кровоснабжения, развитию спазма коронарных артерий, а также аутоимунным процессам, приводящим к поражениям миокарда [164].

Статистически достоверна большая частота возникновения острого коронарного синдрома у больных с третьим и более инфарктом миокарда и у больных с хронической недостаточностью кровообращения [29]. Постинфарктная стенокардия характерна для больных более старшего возраста. Она чаще возникает у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненном явной или резко выраженной острой застойной недостаточностью кровообращения, кардиогенным шоком, острой аневризмой левого желудочка.

При лечении ранней постинфарктной стенокардии особенности медикаментозной терапии определяются большой частотой застойной недостаточности кровообращения и возрастающей опасностью электрической нестабильности сердца. Соответственно, сердечные гликозиды, антагонисты спиронолактона, салуретики, препараты калия, блокаторы бета-адренергических рецепторов и

антиаритмические средства применяются значительно чаще при возникновении ранней постинфарктной стенокардии.

Вероятно, целесообразна более длительная антикоагулянтная терапия, хотя убедительных данных правильности такой тактики до настоящего времени нет [115].

Нестабильная стенокардия не нозологическая форма заболевания, а отражение различных вариантов его обострения. Этот термин объединяет различные состояния, в том числе и осложняющую ОИМ раннюю постинфарктную стенокардию (в первые 14 дней ОИМ). К нестабильной стенокардии относится впервые возникшая (давность до 30 дней) стенокардия напряжения, или спонтанная, прогрессирующая стенокардия напряжения, ранняя постинфарктная стенокардия, а также повторные приступы острой коронарной недостаточности, под которой понимают ангинозную боль в покое, продолжающуюся без поддерживающих приступы факторов более 20 минут, с изменениями реполяризации на ЭКГ, которые сохраняются не более 48 часов [115].

При всех вариантах нестабильной стенокардии возможны нарушения текучих и свертывающих свойств крови. При этом считается, что выраженность этих изменений является прогностическим признаком нестабильной стенокардии [186, 216].

Следует отметить, что нестабильная стенокардия и особенно ранняя постинфарктная стенокардия в большинстве случаев является рефрактерной к медикаментозной терапии и необходимо выяснить биохимические основы этого явления. В связи с этим актуален поиск немедикаментозных методов, позволяющих лечить это заболевание.

1.2. Изменения гемостаза у больных острым коронарным синдромом.

К настоящему времени накоплена значительная информация о роли свертывающих и текучих свойств крови в развитии и прогнозе острого коронарного синдрома.

При рутинном лабораторном исследовании системы гемостаза у больных обычно обнаруживают признаки гиперкоагуляции: выраженная тромбинемия (по содержанию в плазме 1×2 протромбина), высокий уровень фибриногена, высокий уровень РФМК, снижение активности противосвертывающих и фибринолитических механизмов, повышенная активность сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [18, 54, 105, 106]. Однако часто имеющиеся лабораторные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) не подтверждаются морфологическими исследованиями. Д.Д.Зербино и Л.Л.Лукаевич [52] объясняют это тем, что при кардиогенном тромбогеморрагическом синдроме выделяется количество тромбина, недостаточное для перехода из фибриногена в фибрин, но достаточное для процессов адгезии и агрегации тромбоцитов. По мнению В.А.Люсова [80], переход из фибриногена в фибрин все же происходит, и это проявляется появлением в крови больных ИБС РФМК, которые могут образовывать с фибриногеном комплексные соединения с большим, чем у молекулы фибрина, молекулярным весом. Это приводит к образованию прочных эритроцитарных агрегатов, которые способны вызывать некрозы миокарда [164].

О.К.Гаврилов [29] считает, что растворимый фибрин при низкой фибринолитической активности крови не растворяется плазмином, а задерживается в капиллярах, где под влиянием высокого содержания XIII фактора стабилизируется и превращается в микротромбы. Активность фибринолиза в кровеносном русле зависит прежде всего от уровня тканевого активатора плазминогена (ТАП), который выделяется эндотелием сосудов и стимулирует трансформацию плазминогена в плазмин. Однако активность фибринолиза определяется также активностью ТАП, уровнем и активностью ингибитора ТАП (ИТАП), уровнем плазминогена и α -антиплазмина [54, 106, 155, 156, 182]. Активность же ТАП определяется соотношением трех процессов: его секрецией эндотелием, клиренсом клетками печени и инактивацией ингибитором плазмы. Так как время полужизни ТАП в кровотоке - 1-4 минуты и доказано экспоненциальное снижение в плазме доли ТАП при повышении активности ИТАП, следовательно, скорость его ингибирования очень высока и зависит от содержания его ингибитора [45, 171, 176]. Одной из причин повышения ТАП может быть появление внутрисосудистых отложений фибрина или повышение концентрации тромбина [106]. По данным И.А.Беспалько и соавт. [17], с увеличением возраста в плазме крови здоровых людей повышается содержание ТАП, но снижается его активность; у больных ОИМ и нестабильной стенокардией содержание и активность ТАП достоверно повышается по сравнению с контрольной группой того же возраста, а уровень антигена ТАП, который является индикатором уровня ТАП в плазме, увеличивается

при всех клинических формах ИБС. Снижение уровня ТАП и повышение уровня ИТАП в плазме больных, перенесших ОИМ, является фактором риска повторного инфаркта миокарда [55].

Теснейшую связь между фибринолизом и активностью противосвертывающей системы крови подтверждают исследования коагулологических особенностей у больных инфарктом миокарда при раннем спонтанном и медикаментозном восстановлении коронарного кровотока. У больных с ранним спонтанным и медикаментозным тромболизом уровень протеина С был достоверно ниже, чем у больных с безуспешным применением тромболитиков. Это свидетельствует о большом потреблении протеина С у больных первой группы, что приводит к формированию менее прочного тромба, легче поддающегося эндогенному лизису. При сравнении группы больных с ранней спонтанной реперфузией и ранней медикаментозной реперфузией не отмечено различий по параметрам фибринолиза, но активность противосвертывающей системы крови была выше в первой группе больных [55].

Исследуя связь данных гемостаза у больных нестабильной стенокардией с исходами в период госпитализации, О.В.Аверков и соавт. [4] обнаружили отрицательную связь между уровнем антитромбина-III (АТ-III) и частотой развития ОИМ. Снижение уровня в крови АТ-III ниже 60% соответствует состоянию гиперкоагуляции, а ниже 50% появляется риск возникновения спонтанных тромбозов [13, 45, 106].

В последние годы показано, что антикоагуляционные

свойства имеют естественные антитромбиновые антитела, обнаруженные в крови людей как методом иммунопреципитации, так и с помощью иммуноферментного анализа. Эти антитела не только являются индикатором тромбинемии, но и способны связывать тромбин и ингибировать его ферментную активность. У больных ИБС была установлена линейная корреляционная связь между уровнем тромбина и антител к нему, а у больных ОИМ наблюдается повышение концентрации тромбина при одновременном снижении уровня естественных тромбиновых антител, что может способствовать нарушению свертывающей системы крови и возникновению гиперкоагуляционного синдрома [32, 63].

Повышению активности коагуляционного гемостаза у больных ИБС способствуют нарушения липидного обмена. Так, у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда, была найдена линейная корреляционная связь между гиперкоагуляцией, сниженной фибринолитической активностью крови с одной стороны и гипертриглицеридемией и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с другой. Связи между гиперкоагуляцией и уровнем общего холестерина крови (ОХК) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) обнаружено не было [154].

У больных ИБС часто наблюдается повышение активности не только коагуляционного, но и тромбоцитарного звена гемостаза [10, 8, 61, 124]. Одной из причин обострения ИБС является изъязвление атеросклеротической бляшки с обнажением волокон коллагена, к

которому прилипают тромбоциты (процесс адгезии). Через 30-60 секунд адгезированные тромбоциты выделяют аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, адреналин, фибриноген, которые стимулируют агрегацию тромбоцитов с последующим высвобождением из них индукторов агрегации. Если функциональная активность тромбоцитов повышена и увеличена концентрация индукторов агрегации, то происходит образование тромбоцитарных агрегатов без предшествующей адгезии клеток, что приводит к ухудшению микроциркуляции и ухудшению кровоснабжения миокарда [98].

С целью поиска тромбоцитарных маркеров развития острого коронарного синдрома С.В.Шалаев и соавт. [141] провели многофакторный дискриминантный анализ 19 параметров, отражающих различные тромбоцитарные функции. Установлено, что дискриминирующей "силой" в отношении развития ОИМ обладают четыре параметра: продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), фракция свободного холестерина, фосфатидилхолина и сфингомиелина в тромбоцитах. Известно, что при накоплении общего холестерина (ОХС) тромбоцитами происходят изменения соотношения ОХС/фосфолипиды в мембране, что увеличивает их жесткость, повышает активность тромбоцитов и увеличивает синтез ими тромбоксана A_2 . Содержание холестерина (ХС) в тромбоцитах во многом обусловлено уровнем ХС в плазме крови, а так как развитие атеросклероза часто обусловлено гиперхолестеринемией, у больных ИБС наблюдаются как атеросклеротические бляшки, так и локальные тромбозы в коронарных артериях [139].

Дудаев В.А. и соавт. [47] наблюдали снижение агрегации тромбоцитов при добавлении в плазму больных ИБС ЛПВП и не наблюдали изменений агрегации при добавлении ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

При обследовании больных с сенсibiliзацией к атерогенным липопротеидам обнаружена корреляция между уровнем антител к апо-В содержащим липопротеидам и интенсивностью агрегации тромбоцитов. Также выявлены высокие титры Ig J-антител к гладкомышечным клеткам сосудов и повышение активности фактора Виллебранда, что дает основание косвенно судить о выраженном повреждении эндотелия сосудов [6, 107].

В последние годы ведутся исследования фактора активации тромбоцитов - биологического фосфолипид, который может вызывать повреждение клеток у пациентов с ОИМ [108]. Выяснено, что инактивация этого фактора происходит с помощью связанной с липопротеидами ацетилгидролазы. При ОИМ вследствие снижения уровня липопротеидов замедляется распад фактора активации тромбоцитов и увеличивается его концентрация в плазме крови [208].

Все большее значение в образовании тромба придается повышенной концентрации фактора Виллебранда в крови, который участвует в связывании тромбоцитов с сосудистой стенкой [18]. У больных хроническими формами ИБС и ОИМ концентрация этого фактора выше в 2-3 раза, чем у здоровых. Этот факт рассматривается как фактор риска повторного ОИМ и смерти больного [11].

Таким образом, у больных ИБС и в первую очередь страдающих

ОИМ, выявляются внутрисосудистая активация системы гемостаза, спонтанная агрегация тромбоцитов, повышенная внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и реакция их освобождения (высокий уровень в плазме тромбоцитарного фактора), высокая концентрация фибриногена, сниженная антикоагулянтная и фибринолитическая активность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [10, 11, 61, 124, 141].

1.3. Изменения реологических свойств крови у больных с острым коронарным синдромом.

Параллельно с изменениями системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом наблюдаются изменения реологии крови, а именно - ухудшение ее текучих свойств [15, 25, 39, 77, 80, 90, 112, 137, 140, 218]. Реологические свойства крови описываются интегральным показателем - вязкостью. Вязкость это отношение напряжения сдвига (то есть силы на единицу площади, приложенной к слою жидкости и создающей его движение относительно соседних слоев) к скорости сдвига. Вязкость крови тесно связана с гематокритом, вязкостью плазмы, агрегацией клеток крови (в основном эритроцитов) и способностью эритроцитов к деформации [22, 46, 47, 49, 146, 162, 198]. Вязкость крови зависит в основном от цитокрита, то есть концентрации эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Количество эритроцитов значительно превосходит количество тромбоцитов и лейкоцитов и в наибольшей степени определяет вязкость крови. Однако между этими клетками существуют взаимодействия, влияющие

как на вязкость крови, так и на ее свертывание [213]. Линейное увеличение в гематокрите приводит к экспоненциальному повышению вязкости крови. Вязкость плазмы определяется, в основном, концентрацией несферических белков с высоким молекулярным весом фибриногена, α_2 макроглобулинов и иммуноглобулина-М [219]. Исследования пациентов с различными формами гиперлиппротеидемии показали зависимость от концентрации увеличение вязкости плазмы для фракций ХС ЛПОНП и ЛПНП [180, 200], триглицеридов и хиломикронов [47, 202]. В одном исследовании вязкость плазмы обнаруживала более тесную зависимость от уровня холестерина низкой плотности, чем от фибриногена [200].

Исследования В.А.Люсова и соавт. [76, 79, 80, 82] показали, что одним из основных индукторов агрегации эритроцитов является фибриноген и его производные (РФМК, продукты деградации фибриногена (ПДФ)), а одним из ингибиторов является альбумин. По данным И.Либитц, Г.Крош [144] имеется прямая связь между агрегацией эритроцитов и уровнем белка (особенно глобулинов) в плазме крови. Исследуя реологические свойства крови у больных ИБС с нарушениями липидного обмена, В.А.Дудаев и соавт. [47] показали зависимость агрегации эритроцитов от уровня ОХС и триглицеридов (ТГ). Напротив, А.Р.Данильченко и соавт. [43] при исследовании текучих свойств крови у больных сахарным диабетом не отмечают зависимости интенсивности агрегации эритроцитов от уровня ОХС и типа липидемии. Считается доказанным, что катехоламины, тромбоксан A_2 , тромбин, АДФ, коллаген усиливают, а циклический

аденозинмонофосфат (ЦАМФ) и простаглицин уменьшают агрегацию клеток крови [81, 125]. Ряд исследователей связывают повышение агрегации клеток крови со снижением их электрофоретической подвижности и с изменением их формы [73]. Однако, для эритроцитов, находящихся в плазме, силы электростатического отталкивания наиболее действенны в пределах двойного электрического слоя, имеющего толщину 0,8 нм. А расстояние между агрегированным в присутствии фибриногена и декстранов эритроцитами по данным электронной микроскопии составляет около 20-25 нм. Это объясняет результаты Г.Я.Левина и соавт. [73], которые не обнаружили увеличения агрегации эритроцитов после снижения электрофоретической подвижности. С другой стороны хорошо известно, что положительно заряженные полимеры, в отличие от нейтральных или заряженных отрицательно, способны вызывать агрегацию эритроцитов. Видимо, роль электростатического фактора сводится не столько к взаимодействию между двойными электрическими слоями, сколько к взаимодействию клеток с макромолекулами, вызывающими агрегацию. Так, А.Н.Тулупов и соавт. [134], помещая эритроциты здоровых лиц в плазму крови больных, отметили, что они приобретают агрегационные свойства эритроцитов больных, а последние в плазме здоровых дезагрегируют. Более того, в сыворотке крови, не содержащей фибриногена, а также при разведении плазмы буферным раствором, эритроциты в значительной степени утрачивают свои агрегационные свойства. Авторы делают вывод, что агрегационная способность эритроцитов

определяется фибриногеном и другими макромолекулами, изменяя концентрацию которых, можно воздействовать на интенсивность агрегации эритроцитов.

Однако физиологическая сторона процесса агрегации сложна и не совсем понятна. В крупных сосудах он обеспечивает преимущественно миграцию эритроцитов к оси сосуда, увеличивая этим текучесть крови и транспорт кислорода, а в условиях низкой текучести агрегация индуцирует усиление вязкости крови, создавая локальные препятствия для перфузии [21, 219]. Вязкость крови определяется не только агрегацией клеток, их количеством и составом плазмы, но и способностью эритроцитов к деформации.

Способность эритроцитов к деформации определяется тремя главными факторами: вязкоэластическими свойствами мембраны, вязкостью внутриклеточной жидкости (в основном гемоглобином) и геометрией клетки, включающей отношение площади поверхности к объему клетки [19]. Вязкоэластичные свойства мембраны эритроцитов зависят от содержания в них холестерина, фосфолипидов, взаимодействия спектрин-спектриновых и спектрин-актиновых комплексов и интегральных белков [20].

По данным В.Б.Разумова и соавт. [85, 114] ухудшение деформации эритроцитов у больных ИБС вызвано накоплением холестерина в мембранах эритроцитов. Заслуживают внимание данные М.Л.Клячкина и соавт. [48, 59, 60] о прямой зависимости деформации эритроцитов от количества фибриногена на их мембранах. При исследовании фильтруемости эритроцитов у больных в острой

стадии инфаркта миокарда А.В.Виноградовым и соавт. [25] выявлено снижение деформации эритроцитов и обратная корреляционная связь между массой некроза и деформацией эритроцитов.

Реологические свойства крови и система гемостаза тесно связаны [150]. В.А.Люсов, Ю.Б.Белоусов [77] считают, что роль фактора, связывающего систему гемостаза и реологию крови, принадлежит фибриногену и его дериватам. В норме в плазме функционирует $81 \pm 10,5\%$ общего фибриногена организма, который довольно быстро обновляется в результате распада фибриногена и свертывания крови, которые протекают непрерывно и с малой интенсивностью [9, 173]. Время полужизни фибриногена около четырех суток. При воспалениях, некрозах тканей, ОИМ в патологическом очаге освобождаются вещества, которые прямо или посредством гормонов увеличивают выработку фибриногена [75]. Так как при ОИМ в кровь поступают продукты некроза и воспаления, уровень фибриногена к концу первой недели достигает своего максимума. Причем уровень его зависит от размера поражения миокарда [54]. При хронических формах ИБС также наблюдается повышенный уровень фибриногена и РФМК, что, возможно, связано с появлением в крови продуктов ишемии [29, 33]. Последнее время фибриноген рассматривается не только как белок "острой фазы", но и как генетически детерминированный, важнейший независимый фактор риска ИБС, который влияет на свертывание крови, реологию, агрегацию тромбоцитов и метаболизм сосудистой стенки [165, 172, 193].

Еще одним связующим звеном между системой гемостаза и

реологией крови являются тромбоциты [61, 78, 98, 124, 141, 208]. По данным Л.Л.Кириченко и соавт. [57, 58] имеется прямая зависимость между вязкостью крови и степенью активности тромбоцитов. Н.К.Фуркало и соавт. [137, 138] считают, что тромбоциты с повышенной способностью к агрегации, попадая в сосуды с высокой скоростью сдвига крови, еще больше увеличивают свои агрегационные свойства и могут участвовать в развитии синдрома высокой вязкости крови. Повышение вязкости крови у больных часто связано с увеличением содержания эритроцитов, которые способны активировать тромбоциты как минимум двумя путями: высвобождением из эритроцитов в плазму АДФ в результате гемолиза и подталкиванием тромбоцитов к сосудистой стенке и друг к другу, стимулируя их адгезию и агрегацию [74, 208].

Нельзя забывать, что реологически измененная кровь взаимодействует с сосудами, в которых имеются атеросклеротические бляшки и тромбы, что приводит к сужению их просвета. Стенозы изменяют кривую скорости крови и силы сдвига вблизи сужения просвета и в постстенозной области. В пределах стеноза силы сдвига ускорены, что прямо активирует тромбоциты или путем выхода АДФ из эритроцитов [160]. На этот процесс значительно влияют и относительное количество эритроцитов [214], и их размер [152], и деформируемость эритроцитов [153].

После стеноза кровотока замедляется, что индуцирует разделение кровотока и образование зон завихрений, где клетки крови и вещества плазмы прилипают к стенке сосуда. Это приводит к длительному

контакту с эндотелием и способствует агрегации тромбоцитов, особенно там, где высок локальный гематокрит. Повышенная агрегация эритроцитов и снижение силы сдвига в постстенотической области приводят к повышению локальной вязкости. В этих условиях фибриноген откладывается в атеросклеротических бляшках, превращается в фибрин, ПДФ, РФМК, индуцирует агрегацию эритроцитов, увеличивает вязкость крови и плазмы и действует, как кофактор агрегации тромбоцитов [183, 184]. Таким образом, высокие силы сдвига в области стеноза активируют тромбоциты, а низкие силы сдвига в постстенотической области активируют фибриноген. Оба процесса происходят в тесной близости и способствуют тромбозам [197]. К поверхности поврежденных сосудистых клеток прилипают и полиморфноядерные нейтрофилы (гранулоциты), где они активируются и могут приводить к окклюзии капилляров, так как гранулоциты являются в 1000 раз более жесткими, чем эритроциты. Так, в условиях экспериментальной ишемии удаление гранулоцитов с помощью фильтрации предупреждает реперфузионное повреждение [175]. Повышенная вязкость крови, фибриноген, гематокрит, объем эритроцитов и уменьшенная их деформируемость, высвобождение АДФ из механически измененных эритроцитов и активированные гранулоциты - все это повышает агрегацию тромбоцитов.

Наконец, теснейшая связь существует между последствиями острых тромбозов и реологией крови. Острая ишемия и некроз индуцируют реакцию "острой фазы", которая приводит к увеличению вязкости крови, преимущественно вследствие увеличения фибриногена

и глобулинов, что приводит к ухудшению микроциркуляторной перфузии органа и увеличивает степень ишемии. Причиной увеличенного синтеза печенью белков "острой фазы" являются поступающие в кровь продукты ишемии и некроза, белки из поврежденных клеток эндотелия и из макрофагов разорвавшихся бляшек (так называемые цитокины) [132, 133, 187, 209]. Острая ишемия также приводит к уменьшению деформируемости эритроцитов, на которые действуют токсичные продукты кислорода, секретируемые из активированных лейкоцитов [204]. Таким образом, при острой и хронической ишемии наблюдаются сходные изменения реологических и свертологических свойств крови. Однако эти изменения имеют свои особенности в зависимости от клинической ситуации. При стабильной стенокардии часто наблюдается повышение уровня фибриногена, глобулинов, вязкости плазмы и агрегации эритроцитов, причем как клиническая тяжесть стенокардии, так и анатомическая степень болезни коррелируют с выраженностью реологических изменений [188, 192]. По данным F.Y.Neumann и соавт. [187] существует значительная и независимая связь фибриногена, вязкости плазмы, агрегации эритроцитов с нестабильной стенокардией, даже с поправкой на количество поврежденных сосудов, функцию левого желудочка и большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Возможно, что выраженность увеличения вязкости плазмы и агрегации эритроцитов являются прогностическими признаками нестабильной стенокардии [186, 216]. Причиной выраженных изменений реологии при нестабильной стенокардии, вероятно, является выход цитокинов из

макрофагов поврежденных бляшек и клеток поврежденных ишемией микрососудов с последующим синтезом печенью белков "острой фазы" [132, 133, 187, 209].

При исследовании свертывающей системы крови биохимическими признаками нестабильности стенокардии являются: повышение уровня фибринопептида А и увеличение продуктов распада фибрина [179, 195, 205].

У больных с ОИМ ухудшение реологических свойств крови обычно более выражено, чем у пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией [104, 167, 181]. Уровень фибриногена, вязкость плазмы и агрегация эритроцитов повышаются в течение первого дня после ОИМ, достигают максимума к 3-5 дню, а затем медленно снижаются. Причем выраженность изменений гемореологии связывают с размером некроза [12, 135, 166].

Интересны данные R.H.Grimm и соавт. [170], которые анализировали приступы коронарной ишемии у пациентов с повышенным и пониженным количеством лейкоцитов в крови. У больных с высоким количеством лейкоцитов в крови после ишемической атаки ОИМ развивался чаще и имел худший прогноз, чем у больных с низким количеством лейкоцитов [196]. Авторы предполагают, что нейтрофилы играют решающую роль при ишемии, что подтверждается результатами удаления гранулоцитов методом фильтрации при экспериментальной ишемии [175].

1.4. Изменения биофизических параметров плазмы крови у больных с острым коронарным синдромом

Исследование молекулярных основ патогенеза ишемической болезни сердца, в частности структурно-функциональных особенностей биомембран клеток крови является одним из перспективных направлений в кардиологии [174]. Плазма крови взаимодействуя со стенками сосудов и клетками крови реализует транспортные и защитные функции и обеспечивает жизнедеятельность клеток и тканей всего организма [175]. Одной из основ этого взаимодействия, подчиняющегося сложным механизмам гомеостаза, является молекулярная структура, спонтанно образующаяся из амфифильных биологических молекул в водной среде [53]. Нарушения в этой молекулярной структуре могут стать основой серьезных биохимических изменений и привести к развитию патологического процесса [7]. По изменению структурно-функционального состояния плазмы крови можно судить о степени развития патологических процессов всего организма. Структурно-оптические характеристики крови являются интегральной характеристикой результата сложных биохимических превращений в организме [122].

Исследование плазмы крови методами, используемыми в изучении жидкокристаллического состояния вещества, открывает принципиально новые возможности как в диагностике различных патологических состояний организма человека, так и при выяснении основных причин самого патологического процесса на молекулярном

уровне [118, 119]. Вместе с тем появляется возможность контроля эффективности тех или иных методов лечения [14].

1.4.1. Структурные параметры плазмы крови

Плазма крови представляет собой коллоидный раствор белков и других органических и неорганических соединений, содержит более 20 витаминов и 20 микроэлементов [49].

Составные части этого сложного биокolloида пространственно организованы и обладают способностью к самоорганизации. Все они функционируют в водной среде. Вода взаимодействует с молекулами веществ, содержащихся в плазме крови. Характер этого взаимодействия зависит от степени гидрофобности веществ, содержащихся в плазме крови (гидрофобные вещества нерастворимы в воде, а гидрофильные - растворимы). Если молекулы имеют и гидрофильную и гидрофобную части, они называются амфифильными. Амфифильные вещества образуют класс лиотропных жидких кристаллов (ЛЖК). Структурные особенности ЛЖК изучают методом поляризационной микроскопии. Структуру ЛЖК могут изменить как химические воздействия, так и слабые внешние поля.

1.4.2. Оптические свойства плазмы крови

Аналогия молекулярной структуры плазмы крови с жидкокристаллическими средами позволяет использовать оптические методы, применяемые для исследования таких сред. Плазма крови

представляет собой сложную дисперсную систему, содержащую агрегаты липидов, белков и других биомолекул с жидкокристаллическим упорядочением [53].

Для получения оптически активных образований в плазме крови приготавливают тонкий образец плазмы, помещенный между предметным и покровным стеклом. В свежеприготовленных образцах плазмы крови обычно оптически-активные текстуры не наблюдаются [119]. С помощью медленного испарения по периметру образца, в нем возникают условия для фазового расслоения плазмы и образования молекулярных структур с жидкокристаллическим упорядочением.

Другой оптической характеристикой плазмы крови является ее показатель преломления. Измерение показателя преломления позволяет изучать природу химического взаимодействия, характеризовать силу водородных связей, исследовать взаимное влияние атомов в комплексных соединениях [14]. Измеряя динамику показателя преломления вещества, являющуюся интегральной оптической макрохарактеристикой среды, можно предполагать изменение микросвойств этой среды. Изменение химического состава плазмы сопровождается структурной перестройкой ее надмолекулярных комплексов. Оптические свойства плазмы крови отражают суммарный эффект физико-химических преобразований крови.

Острый период инфаркта миокарда, сопровождающийся нарушением гомеостаза, может привести к изменению коллоидной устойчивости плазмы, к подавлению или активизации процессов структурообразования в ней. Таким образом, анализ оптических

свойств плазмы крови и его динамика является чувствительным инструментом для регистрации структурно-метаболических нарушений в плазме крови, происходящих у больных острым инфарктом миокарда.

1.5. Применение плазмафереза в кардиологической практике.

Имеющиеся у больных с острым коронарным синдромом нарушения систем гемостаза и реологии крови корректируют как лекарственными, так и немедикаментозными методами [70, 117]. Одним из немедикаментозных методов, позволяющих проводить управляемую коррекцию агрегатного состояния крови у больных ИБС, является плазмаферез (ПФ). Процедура ПФ была предложена двумя независимыми друг от друга группами авторов: В.Юревичем и Н.Розенбергом [149], Abel и соавт. (1914г.) [149]. Впервые в клинической практике ПФ применил Waldenstrom в 1944г. при лечении больного макроглобулинемией. Своим широким применением в клинике ПФ обязан раскрытию природы синдрома повышенной вязкости крови [201].

В 1975г. G.Thompson [212] описал лечение двух больных гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией с применением ПФ, и, с тех пор, различные способы проведения процедуры используются при лечении больных с повышенным уровнем холестерина и ишемической болезнью сердца.

В настоящий момент разработаны методы увеличения селективности ПФ: двойная фильтрация или каскадный ПФ [203, 217], метод

гепариновой экстракорпоральной преципитации ЛПНП [157, 215], иммуносорбция [109, 161, 191, 206, 207], плазмасорбция с использованием сульфатированных полисахаридов [158, 177, 211]. Независимо от того, каким методом проводится ПФ, целью его применения у больных острым коронарным синдромом является изменение коагулологических и текучих свойств крови, коррекция липидного спектра [194, 199, 210].

При проведении неселективного ПФ (ручным или автоматическим способом, на сепараторах или плазмофилтрах, прерывистым способом или непрерывно) результатом процедуры является удаление из крови больного определенного количества плазмы и замена ее на плазмозамещающие растворы [41, 143].

1.5.1. Механизмы действия плазмафереза

Уже при самом поверхностном анализе механизмов действия ПФ можно выделить два технологических этапа: аферез (удаление) плазмы и интерферез (введение в кровь) замещающих плазму растворов, которые сами могут действовать на систему гемостаза, реологию крови и обмен холестерина [29, 92, 96, 110]. Однако А.И.Воробьев и соавт. [27] выделяют по меньшей мере пять основных звеньев воздействия процедуры. Во-первых, одномоментная потеря 200-500 мл. крови, которая возникает при всех вариантах ПФ; во-вторых, деплазмирование эритроцитов, которое происходит при разделении крови на клеточную и плазменную части с последующим разведением эритроцитов физиологическим раствором; в-третьих, контакт клеток

крови и белков плазмы с пластиком; в-четвертых, разведение крови консервантом и замещающим плазму раствором; в-пятых, удаление части плазмы или отдельных ее компонентов (при селективном ПФ) из сосудистого русла. Авторы приводят данные А.Ясоет и соавт., изучавших изменение вязкости крови у больных макроглобулинемией Вальденстрема и получивших достоверное снижение вязкости не только после обычного, но и после ложного ПФ (без афереза плазмы). На многокомпонентность процедуры указывает В.И.Шумаков [147, 148], подчеркивая, что каждый из компонентов процедуры может изменить систему гемостаза и реологические свойства крови.

Тонкости механизмов действия ПФ на систему гемостаза и реологию крови неизвестны, но достаточно хорошо известны результаты воздействия процедуры, определяемые лабораторно.

Так, А.Н.Добашина и соавт. [44], применяя плазма- и тромбоцитаферез у больных стенокардией, отметили снижение гиперкоагуляционного синдрома крови и улучшение ее текучих свойств. Наблюдалось снижение до нормы общего белка, фибриногена, до нижней границы нормы снизилось количество тромбоцитов и гематокрит. По мнению О.К.Гаврилова [28], благодаря применению ПФ в комплексе с тромбоцитаферезом, появляется возможность коррекции агрегатного состояния крови у больных острым коронарным синдромом. Так, удаление 30% плазмы у больных нестабильной стенокардией и возмещение ее таким же объемом реополиглюкина вызывало снижение фибриногена и тромбоцитов сразу же после процедуры на 30-40%, уменьшение количества РФМК,

способных спонтанно осаждаться на периферических капиллярах, повышение концентрации ПДФ у 100% больных, увеличение фибринолитической активности плазмы крови. В результате процедур ПФ и гепаринотерапии во время процедур иногда в десятки раз возрастало тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и создавалось состояние "гепариновой гемофилии" [29, 30].

Особое значение придается не только механическому удалению РФМК из крови, но и повышению фибринолитической активности плазмы крови, так как именно ингибирование фибринолиза ответственно за то, что не растворяясь плазмином, растворимый фибрин задерживается длительное время в капиллярах и под влиянием повышенного содержания XIII фактора превращается в стабилизированные микротромбы [30, 40, 77]. В ряде работ, при исследовании продолжительности влияния однократного афереза 30-40% объема циркулирующей плазмы (ОЦП) на систему регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) отмечено повышение концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и всего гемостатического потенциала крови к 3-7 суткам после ПФ [3, 30, 48, 59, 60]. Повторные процедуры ПФ, выполненные через 3-7 дней после первой процедуры, позволяли на длительное время продлевать эффект ПФ на систему РАСК. Авторы делают вывод о необходимости замены 1-1,5-кратного объема плазмы за курс лечения, и о необходимости проведения нескольких процедур с интервалом 3-7 дней. Ухудшение текучести крови после проведения первой процедуры ПФ, по мнению

М.Л.Клячкина и соавт. [60], происходят вследствие выброса фибриногена с мембран эритроцитов в плазму.

Большинство исследователей, изучавших влияние ПФ на систему гемостаза, получали сходные с вышеописанными данные. Так, С.В.Мальгинов и соавт. [89], применяя ПФ в комплексном лечении больных стенокардией и обменивая за сеанс 1,5-2 л плазмы на такой же объем альбумина, выявили снижение фибриногена на 50%. При проведении ПФ с обменом 100-300% ОЦП на реополиглюкин за 2-6 сеансов М.Л.Клячкин и соавт. [59, 60] отметили снижение фибриногена на 35% и увеличение фибринолитической активности крови на 25%. Снижение исходно повышенного уровня антител к тромбину у больных ИБС после проведенного ПФ отмечают О.К.Гаврилов и соавт. [32], считая, что снижение уровня антител к тромбину является показателем эффективности лечения и отражает восстановление исходно повышенных гемостатических процессов.

Большой интерес представляет изучение уровня фибронектина при острых и хронических формах ИБС и возможности коррекции его методом ПФ. Фибронектин является высокомолекулярным гликопротеином, обладающим опсонической активностью. Он опосредует связь между системами свертывания крови и фибринолиза с одной стороны, и макрофагальной системой с другой. Плазменный фибронектин элиминирует из циркуляторного русла и тканей фибрин, иммунные комплексы, осколки клеточных мембран, фрагменты тканевого детрита путем создания фибронектиновых комплексов: фибронектин-фибрин и других. Эти комплексы способны откладываться

в местах острого и хронического воспаления, что приводит к быстрому развитию фиброзирующих и склеротических процессов в пораженных органах с частичной или полной утратой функции органа-мишени, что получило название фибронектинокомплексного синдрома [16, 23, 24]. В таких случаях предлагается применение неселективных и селективных ПФ с целью элиминации комплексов из крови [23, 31, 24, 84].

У больных ОИМ низкая концентрация фибронектина в крови является неблагоприятным фактором, так как ухудшается элиминация фибрина, тканевого детрита. Проведение ПФ в первые трое суток приводило к восстановлению уровня активного фибронектина в крови [84].

Исследуя влияние долгосрочного ПФ на систему гемостаза, D.Gtrgicevic и соавт. [168, 169] отмечают снижение концентрации в плазме факторов свертывания (II, VII, IX, X). После обмена 1,5 л плазмы на такой же объем альбумина, R.Kotitschke и соавт. [178] выявили снижение концентрации в плазме факторов VIII, IX, антитромбина-III. Однако все авторы отмечают восстановление концентрации большинства факторов в плазме крови через 24 часа после ПФ [159, 163]. В ряде работ при проведении ПФ больным ИБС особое внимание обращают на уровень АТ-III. При нормальном уровне АТ-III (80-120%) после проведенного ПФ наблюдается кратковременное снижение АТ-III в плазме, длящееся около 24 часов. Но если исходная концентрация АТ-III снижена, то после процедуры существует опасность тромбозов и эмболий [168, 185]. Исследуя

влияние ПФ на тромбоцитарное звено гемостаза, большинство авторов делают вывод о снижении исходно повышенной агрегации тромбоцитов после процедуры, что связано с элиминацией активных тромбоцитов из сосудистого русла, с удалением с плазмой индукторов агрегации тромбоцитов и с действием плазмозамещающих растворов, которые сами могут блокировать агрегацию тромбоцитов [30, 50, 92, 93]. Однако мнения как по механизму действия ПФ на активность тромбоцитов, так и по направленности изменений активности тромбоцитов после процедуры, неоднозначны. Так, А.В.Мазуров и соавт. [87] считают, что снижение агрегации тромбоцитов после ПФ связано с травмированием тромбоцитов экстракорпоральным контуром. С другой стороны U.Nydegger [189] считает, что взаимодействия тромбоцитов с искусственной поверхностью нет, так как на ней при соприкосновении с кровью мгновенно адсорбируется фибриноген и другие белки крови. По данным Л.Л.Кириченко и соавт. [57, 58], не всегда проведение ПФ приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов. Так, после ПФ с заменой 1000-1200 мл плазмы на реополиглюкин, наблюдалось снижение агрегации тромбоцитов у больных ИБС с исходно высокой функциональной активностью тромбоцитов (ФАТ) и повышение агрегации тромбоцитов у больных с низкой ФАТ. Авторы объясняют снижение агрегации тромбоцитов при их высокой ФАТ удалением активных тромбоцитов из плазмы, а повышение агрегации при низкой ФАТ - удалением из крови потерявших активность тромбоцитов, находящихся в агрегированном состоянии и поступлением из депо новой популяции тромбоцитов с

нормальной функциональной активностью.

Таким образом, по данным литературы процедура неселективного ПФ может как снижать активность коагуляционного звена гемостаза, так и повышать ее. Также неселективный ПФ может приводить к увеличению или уменьшению активности тромбоцитов. Видимо, возможно прогнозирование воздействия ПФ на систему РАСК с учетом ее исходного статуса.

При изучении воздействия ПФ на реологические свойства крови у больных ИБС также были получены противоречивые результаты. В большинстве работ приводятся данные о снижении вязкости крови, плазмы, агрегации эритроцитов и повышении их деформации после проведенного ПФ [56, 62, 76, 89, 101].

Так как текучие свойства крови зависят от концентрации в ней макромолекул, то реологический эффект ПФ связывают с их элиминацией из крови (фибриногена, белка и особенно глобулинов, ТГ, ЛНПН и т.д.). Так, М.Л.Клячкин и соавт. [59, 60] находят прямую зависимость между снижением вязкости крови после ПФ и снижением концентрации белков острой фазы - фибриногена и глобулинов. С.В.Мальгинов и соавт. [89] после проведенного ПФ выявили достоверное уменьшение вязкости крови на 38%, уровней фибриногена на 51%, общего белка на 39%, ОХС на 36%, ТГ на 35%. В ряде работ отмечается, что ПФ у больных ИБС снижает уровень ОХС, ХСЛПНН и не влияет или повышает уровень ЛПВП [5, 68, 69, 103]. Изучая изменения липидного и фосфолипидного спектра плазмы крови и мембран эритроцитов у больных ИБС после проведенного курса ПФ

Е.И.Соколов и соавт. [126] отметили снижение на 27% уровня ОХС; на 18% ХСЛПНП; на 25% ХСЛПОНП. Концентрация ХСЛПВП после курса ПФ не изменялась. Через 3 месяца после проведения ПФ уровень ОХС и ХСЛПНП возвратились к исходному значению, уровень ХСЛПОНП оставался низким, а уровень ХСЛПВП достоверно повысился. Авторы объясняют увеличение концентрации ХСЛПВП возрастанием деградации ХСЛПОНП, обусловленным повышением доступности частиц ЛПОНП для липопротеинлипазы в связи со снижением микровязкости липидных областей поверхностного слоя липопротеидов. В мембране эритроцитов снижалось содержание ОХС, триглицеридов и свободных жирных кислот и увеличивалось содержание суммарных фосфолипидов, что, возможно, связано со стабилизацией глубоких слоев мембраны клеток крови, снижением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), нормализацией работы липидпереносящих белков фосфолипидного бислоя [36, 126]. Сходные изменения реологии крови и концентрации основных молекул плазмы после проведения ПФ у больных ИБС описываются рядом других работ [3, 62, 71, 82, 86, 94]. Используя ПФ для лечения больных ИБС С.В.Модел и соавт. [92, 97] отметили не только снижение вязкости крови, но и увеличение более чем в два раза скорости капиллярного кровотока, исчезновение сладж-синдрома в посткапиллярах и венулах и увеличение числа активно функционирующих капилляров в исходно бедной капиллярной сети.

Если основной механизм уменьшения вязкости крови, плазмы, снижения агрегации эритроцитов после ПФ более или менее определен

(удаление макромолекул), то механизм улучшения деформации эритроцитов представляется менее ясно.

Так А.И.Воробьев и соавт. [26, 27] выдвинули гипотезу о "деплазмировании" эритроцитов при проведении ПФ. Суть гипотезы заключается в том, что при отмывании эритроцитов от плазмы происходит изменение поверхности клетки, так как удаляются адсорбированные на поверхности клетки вещества. В результате не только снижается стойкость к кислотному лизису, но и изменяется жизнедеятельность клетки, повышается ее активность. Одним из веществ, адсорбированных на поверхности клетки, является фибриноген. Причем, по мнению И.С.Гусейнова и соавт. [42], эритроциты являются одним из главных транспортеров фибриногена в кровеносном русле. При наклонности к гиперкоагуляции происходит переход из фибриногена в фибрин не только в плазме, но и на поверхности эритроцитов [52]. Видимо, повышенное содержание фибриногена в крови и наклонность к гиперкоагуляции может приводить к ухудшению деформации эритроцитов у больных ИБС. В пользу этого предположения говорят данные М.Л.Клячкина и соавт., которые связали улучшение деформации эритроцитов после ПФ с эффектом "смывания" повышенных концентраций фибриногена с поверхности мембран эритроцитов [60].

Но не все исследователи, изучающие влияние ПФ на реологию крови, регистрировали снижение вязкости после процедуры. Так, Л.Л.Кириченко и соавт. [58] отмечали увеличение вязкости крови после ПФ у больных с исходно низкой вязкостью. Если ПФ проводился

больным с исходно повышенной вязкостью крови, отмечалось ее снижение. Сходные результаты приводят С.В.Модел и соавт. [92]. Видимо, при исходно повышенных значениях вязкости крови и функциональной активности тромбоцитов ПФ нормализует эти показатели и приводит к улучшению течения ИБС, а при исходно сниженных показателях ПФ может приводить к обострению острого коронарного синдрома [50, 57, 92].

В.С.Задонченко и соавт. [51] выделяют два гемореологических варианта у больных с острым коронарным синдромом: с исходно высокими показателями реологии крови и с нормальными показателями. При проведении ПФ у больных первой группы наблюдалось значительное снижение (в среднем на 30%) всех исходно повышенных показателей реологии крови уже после первого сеанса. После второго и третьего сеансов ПФ практически не наблюдалось изменения содержания фибриногена, агрегации эритроцитов, но увеличивалась их электрофоретическая подвижность. У больных с нормальными показателями реологии крови заметного влияния ПФ на показатели текучести крови не наблюдалось даже при его повторном применении.

1.5.2. Влияние на эффективность применения плазмафереза свойств замещающих плазму растворов.

Большое влияние на изменение системы гемостаза и реологии крови после ПФ имеют свойства замещающих плазму растворов. Видимо, лучшими в этом плане являются белковые растворы.

Наиболее признанным плазмозамещающим раствором является альбумин [116]. Доказано, что альбумин не только хорошо сохраняет онкотическое давление плазмы, но и сам обладает антиагрегатным действием [65, 80]. Но исследования состава плазмы при ПФ с заменой плазмы на альбумин показали значительные изменения индивидуальных протеинов плазмы, которые возвращаются к норме только через 2-3 недели [159]. Белковым раствором, практически не изменяющим состава индивидуальных протеинов плазмы, оказался 5% раствор сывороточного протеина (фирма Biseko), который содержит иммуноглобулины G, M, A, ингибиторы а-антитрипсина, α_2 – макроглобулин и антитромбин-III [178].

Другой группой растворов, применяемых для замены плазмы, является группа декстранов. Из них лучший реологический эффект у реополиглюкина, который обладает антитромбическим и антиагрегантным действием [13, 34, 35, 88, 92, 115]. С.С.Соколов и соавт. [125, 126, 127] наблюдали выраженный гемодилюционный и гипокоагуляционный эффект процедуры при замещении удаляемой плазмы реополиглюкином.

Третьей группой растворов, применяемых для замены удаляемой плазмы, являются солевые растворы. Эти растворы собственным действием на систему гемостаза и реологию крови не обладают [88, 116].

Интересным является вопрос о возможности применения только безбелковых схем замещения плазмы. С одной стороны, высокая стоимость белковых препаратов часто не позволяет

проводить замещение ими удаляемой плазмы. С другой стороны, при использовании безбелковых схем замещения возможно падение онкотического давления плазмы и ОЦК. С.В.Модел и соавт. провели исследования трех безбелковых схем плазмозамещения при проведении рутинного ПФ у больных ИБС (полиглокин, реополиглокин, реополиглокин с солевыми растворами 1:1) и получили данные, доказывающие отсутствие запредельных колебаний ОЦК при применении всех трех безбелковых схем плазмозамещения [93, 96].

И, наконец, возможна замена удаляемой при ПФ плазмы на донорскую свежемороженную плазму, аутоплазму, обработанную методом гепаринопреципитации плазменных белков [120, 121], или на аутоплазму, обработанную методом двойной фильтрации, методом HELP [203, 215] или плазмасорбции [161, 194, 206, 207]. Все вышеперечисленные методы приводят к уменьшению концентрации высокомолекулярных соединений в плазме и к улучшению текучих свойств крови и микроциркуляции [111, 199, 210].

В ряде работ отмечено иммунокорректирующее действие ПФ у больных ИБС: у 75% больных снижался исходно повышенный уровень ЦИК, у 64% увеличивалась функциональная активность Т-хелперов и Т-супрессоров, на 38% снизился уровень Ig G, что коррелировало с динамикой липидов и степенью увеличения толерантности к нагрузке [66, 67]. Причем происходило снижение как высокомолекулярных циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), так и средне- и низкомолекулярных [91, 95].

В последние годы ПФ широко применяется перед и после

операции аортокоронарошунтирования (АКШ). Перед АКШ использование ПФ приводило к улучшению реологических свойств крови во время операции и позволяло использовать заготовленную аутоплазму для снижения риска интра- и послеоперационных кровотечений [111].

После операции АКШ ПФ используется (часто в сочетании с гелий-неоновой лазеротерапией) с целью предотвращения прогрессирования атеросклероза и тромбоза шунтов [64].

1.5.3. Применение плазмафеза при остром коронарном синдроме

Острый коронарный синдром характеризуется выраженными нарушениями реологии крови и частым развитием ДВС-синдрома, что способствует угнетению насосной функции сердца и вызывает или усугубляет сердечную недостаточность, аритмии и рецидивирующее течение ОИМ [37, 83, 86, 102, 128]. Причем выраженность нарушений текучести крови и системы гемостаза зависит от размера поражения миокарда и выраженности развития недостаточности кровообращения (НК) [45, 54, 106, 113]. Воздействие обширности некроза миокарда и степени НК на текучесть крови и гемостаз реализуется через попадание в плазму некротических и ишемических токсинов из миокарда и страдающих от ишемии других органов, миокарднодепрессивный фактор (МДФ), иммунные комплексы, цитокины и ответ печеночных клеток на их выброс. Максимальные нарушения системы гемостаза и реологии крови наблюдаются к 3-7 дню ОИМ. Логично, что проводятся попытки лечения острого коронарного синдрома (и как частного

случая - ОИМ) и предупреждения его осложнений методом удаления из крови продуктов ишемии, некроза, цитокинов, МДФ, крупномолекулярных соединений (фибриногена, РФМК, ПДФ, ЛПНП, ЛПОНП, иммунных комплексов). Наибольшее распространение из применяемых при лечении острого коронарного синдрома экстракорпоральных методов получил ПФ, что, возможно, обусловлено необходимостью неселективного удаления целого ряда веществ из крови [3, 26, 27, 41, 56, 147]. Так, В.Н.Орлов и соавт. [38, 102, 103] при проведении ПФ с обменом 1-1,5 л плазмы на реополиглюкин больным ОИМ, осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН) разной степени, наблюдали снижение фибриногена на 37%, ОХС на 42%, ЛПОНП на 36%, общего белка на 20%. Авторы отмечают возвращение большинства показателей к исходным величинам на 3-5 день. Также после проведения ПФ достоверно снижалась концентрация лактата в крови коронарного синуса, что отражало его потребление миокардом и свидетельствовало об уменьшении степени ишемии.

При инвазивном определении показателей центральной гемодинамики (катетеризацией правых отделов сердца) выявлено увеличение насосной функции сердца, увеличение глобальной и регионарной сократимости на фоне снижения общего периферического сопротивления (ОПС). В.П.Шарандак и соавт. [142] наблюдали наиболее благоприятные сдвиги центральной гемодинамики после ПФ у больных ОИМ с гиперкинетическим типом кровообращения, что выразилось в снижении минутного объема крови (МОК), ударного

объема (УО), ОПС через сутки после процедуры. В группе с исходно низкими показателями отмечалось увеличение на 30% МОК преимущественно за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с нормализацией гемодинамики к 7-14 суткам после ПФ. Сходные данные о снижении крупномолекулярных комплексов, вязкости крови, ОПС и возрастании ударного объема сердца и сердечного индекса после проведения процедуры больным ОИМ приводит В.А.Люсов и соавт. [1, 83, 86]. Однако у 25% больных ОИМ, леченных ПФ, на 3-4 сутки после процедуры наблюдалось ухудшение реологических свойств крови, повышение гематокрита, агрегации тромбоцитов, содержания фибриногена в плазме и уровня ПДФ, что сопровождалось рецидивами болей и аритмий. После проведения таким больным повторных процедур ПФ наблюдалась нормализация как клинических, так и лабораторных показателей. Отмечается, что процедура ПФ при ОИМ более эффективна на начальной стадии ДВС-синдрома при наличии признаков гиперкоагуляции и менее эффективна на гипокоагуляционной стадии [3]. По данным С.В.Модел и соавт. [94] наиболее хорошие результаты были получены при применении ПФ в комплексном лечении больных ОИМ с синдромом ДВС I ст. Наблюдалось снижение агрегационной способности тромбоцитов, фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, становились отрицательными паракоагуляционные тесты. Включение ПФ в комплексное лечение кардиогенного шока улучшало клиническое состояние больных, стабилизировало АД, увеличивало диурез и сократительную функцию миокарда [83, 148, 102]. После проведенного

ПФ у больных ОИМ происходит возрастание тканевой перфузии и органный кровотока, в том числе и коронарного, что способствует уменьшению экстрасистол, степени нарушения атриовентрикулярной проводимости [2, 100, 127, 145].

Таким образом, показаниями к проведению ПФ при остром инфаркте миокарда служат: недостаточность кровообращения без застойных явлений, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, резистентные к терапии нарушения ритма и проводимости, сопровождающиеся гиперкоагуляцией и гемоконцентрацией, постреанимационный синдром, рецидивирующее течение ОИМ, не купирующийся болевой статус, тромбозы и тромбоэмболии [29, 37, 83, 84, 86, 102].

1.6. Резюме

Таким образом, в результате проведенного анализа литературы установлено, что у больных с нестабильной стенокардией и особенно с ранней постинфарктной стенокардией недостаточно эффективно применение классических медикаментозных методов лечения.

Известны биохимические показатели изменения гемостаза у больных ИБС. Для них характерна гиперкоагуляция, повышение активности как коагуляционного, так и тромбоцитарного звена гемостаза. Наряду с изменениями системы гемостаза у больных ИБС наблюдается изменение реологии как цельной крови, так и плазмы (увеличение вязкости).

В последние годы в лечении больных ОКС используется ПФ, однако эффективность его по данным Люсова В.А. [82-84] составляет около 75%.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика исследуемых больных.

В исследование были включены больные острым коронарным синдромом. Одна группа обследуемых состояла из больных ОИМ, осложненным РПИС (124 человека), в возрасте от 34 до 76 лет. В группу входило 112 мужчин (90.3%) и 12 женщин (0.7%). Все пациенты в этой группе поступили в первые 8 часов от начала заболевания. Началом заболевания считали возникновение наиболее интенсивного болевого приступа. Диагноз крупноочагового ОИМ ставили на основании критериев ВОЗ:

1. Наличие типичной клинической картины болезни;
2. Характерные ЭКГ изменения с соответствующей динамикой;
3. Характерное для ОИМ повышение ферментов (АСТ, МВ КФК, ЛДГ) в сыворотке периферической крови.

Средний возраст больных составил 54 ± 14 лет. Распределение больных острым коронарным синдромом с ОИМ, осложненным РПИС, представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

Возрастные группы больных ОИМ с РПИС

Возраст	Число больных	%
40 лет и менее	6	4.8
41-50 год	42	33.9
51-60 лет	56	45.1
61-70 лет	12	9.7
71-76 лет	8	6.5

У 110 больных (88.7%) ИМ был первичным, у 14 (11.3%) - повторным. В 45.2% (56 человек) заболевание ОИМ осложнилось развитием ОСН II степени, в 12.9% (16 человек) - ОСН III степени, в 29% (36 человек) развитие ОИМ осложнилось нарушением ритма и проводимости и в 100% (124 человека) развитием ранней постинфарктной стенокардии.

У 17.7% (22 человека) больных в анамнезе имелся сопутствующий диагноз - атеросклероз сосудов нижних конечностей, у 9.7% (12 человек) - ишемический инсульт головного мозга, у 6 человек (4.8%) - инсулино-независимый сахарный диабет и у 74 больных (59.7%) - гипертоническая болезнь II - III стадии.

У всех больных в первые 7 суток рецидивировали частые (до 25-30 раз в день) ангинозные приступы, несмотря на применение медикаментозной терапии (гепарин, аспирин, β -блокаторы, нитраты). На 8-9 сутки в связи с неэффективностью медикаментозной терапии проводилось три процедуры фильтрационного плазмафереза на аппарате фирмы "Baxter" Autopheresis C-200 вено-венозным методом с обменом 100-120% объема циркулирующей плазмы на реополиглюкин.

У всех больных исследовались клинико-биохимические данные, показатели гемостаза, показатели реологии крови и биофизические показатели. Исследования проводились до начала плазмафереза и через трое суток после окончания курса процедур.

Другую группу обследуемых больных составляли больные НС (76 человек). Из них 72 мужчины (94.7%) и 4 женщины (5.3%). В группу вошли больные от 32 до 75 лет. Средний возраст исследуемых

больных составил 50 ± 12 лет. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Возрастные группы больных острым коронарным синдромом с НС

Возраст	Число больных	%
40 лет и менее	10	13.2
41-50 год	30	39.5
51-60 лет	18	23.7
61-70 лет	11	14.5
71-76 лет	7	9.2

Все больные поступили в клинику с подозрением на ОИМ, однако в процессе обследования больных (на основании вышензложенных критериев ВОЗ) диагноз ОИМ был снят и диагностирована НС.

В анамнезе у 18 человек (23.7%) имелся сопутствующий диагноз атеросклероза сосудов нижних конечностей, у 8 человек (10.5%) - ишемический инсульт сосудов головного мозга, у 10 человек (13.1%) - инсулино-независимый сахарный диабет и у 48 человек (63.2%) - гипертоническая болезнь II - III стадии.

У всех больных в первые 6-7 суток нахождения в стационаре рецидивировали частые (25-30 раз в сутки) приступы стенокардии с большой потребностью в таблетках нитроглицерина (30-40 т. в сутки), несмотря на применение медикаментозной терапии (гепарин,

аспирин, β -блокаторы, нитраты). На 8-9 сутки больным НС, также как и больным ОИМ, осложненным РПИС, проводились три процедуры фильтрационного ПФ с обменом 100-120% объема циркулирующей плазмы на реополиглюкин.

До ПФ и через 3-е суток после последней процедуры ПФ проводились исследование биохимических, свертологических, реологических и биофизических параметров крови.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико- биохимические и коагулогические методы исследования

Исследовались коагулогические и клинико-биохимические показатели крови. Исследования проводились по стандартным методикам.

В общий анализ крови входило:

- определение гемоглобина гемиглобинцианидным методом;
- определение эритроцитов и лейкоцитов методом подсчета в камере Горяева;
- морфологическое исследование элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы с предварительной окраской по Романовскому-Гимза;
- исследование скорости оседания эритроцитов микрометодом Панченкова.

Биохимические показатели крови состояли из:

- определения общего белка сыворотки крови по биуретовой реакции;

- определение глюкозы глюкоксидазным методом на аппарате ф.Импакт (Москва);

- определение общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов ферментативным методом на установке фирмы Cormeu-multi;

- определение электролитов: калия и натрия методом пламенной фотометрии.

Проведены исследования кислотно-щелочного равновесия на аппарате АВС-5 фирмы Радиометр. Исследованы объем циркулирующей крови и плазмы кондуктометрическим методом на индикаторе ДЦК (пр-во НПО "Альф").

Проведены измерения следующих коагулологических параметров:

- подсчет тромбоцитов в камере Горяева с применением фазовоконтрастного устройства;

- исследования агрегации тромбоцитов (методом экспресс-оценки с ристомидином и гемолизатом, разными дозами АТФ, вызывающих необратимую и 2-х волновую обратимую реакцию, исследование обратимой реакции с помощью агрегометра);

- исследование времени свертывания крови по Ли-Уайту;

- исследование активированного парциального тромбопластинового времени;

- исследование тромбинового времени;

- исследование протромбинового времени;

- исследование активности антитромбина III;

- определение фибриногена гравиметрическим методом с тромбином;

- этаноловый тест;
- протаминсульфатный тест;
- определение растворимых фибрин-мономерных комплексов офенантролиновым методом;
- определение РФМК и ранних продуктов деградации фибриногена по тесту склеивания стафилококков;
- исследование калликриин-зависимого фибринолиза;
- исследование эуглобулинового фибринолиза;
- исследование агрегации эритроцитов с аутоплазмой по Карабанову.

Все перечисленные методики описаны в литературе [42], в приказе Минздрава СССР №290 от 1972 года и инструкциях к наборам фирмы Лахема и Стандарт.

2.2.2. Метод измерения вязкости крови и плазмы.

Вязкость крови и плазмы определялась на ротационном микрореометре МДР-92А с чувствительным элементом на магнитной подвеске. Для проведения измерений натошак из локтевой вены иглой с широким просветом забиралось 10 мл крови в силиконизированную пробирку. Исследуемая кровь стабилизировалась гепарином (1 капля на 3 мл крови).

Исследования крови производились при шести скоростях сдвига (160, 80, 20, 5, 2.5, 1.25 c^{-1}) при температуре 37°С, достигаемой путем термостатирования кюветы с кровью.

Определение вязкости плазмы проводилось после центрифугирования стабилизированной гепарином крови (2500 об/мин в течение 10 минут) на том же микрореометре при

температуре 37°С. Для повышения точности полученных результатов вязкость плазмы исследовалась при трех скоростях сдвига (160, 80, 20 с^{-1}), после чего вычислялось среднее значение показателей.

2.2.3. Метод рефрактометрии

Методика рефрактометрии очень чувствительна как к химическому составу исследуемой среды, так и к ее структурным свойствам [14]. Поэтому изменение показателя преломления плазмы крови (ПППК) является интегральным отражением физико-химических изменений в крови.

Измерения ПППК производились в тонком слое образца с помощью рефрактометра АББЕ ИРФ-454М. В рефрактометре АББЕ образец в виде тонкого слоя помещается между гипотенузными гранями двух призм [53]. Если показатель преломления призмы больше, чем показатель преломления исследуемой среды, то можно измерить предельный угол, соответствующий полному отражению световой волны. Предельный угол отражения зависит от температуры образца и от температуры окружающей среды. Поэтому в данной работе использовался рефрактометр с водяной термостабилизацией.

Для измерений требовалось 40-50 мкл плазмы крови, взятой из локтевой или подключичной вены и отогнанной на центрифуге (2500 об/мин в течение 10 минут). Затем капля плазмы с помощью микропипетки наносилась на нижнюю призму прибора и накрывалась верхней призмой, после чего по шкале прибора производился отсчет значения показателя преломления. Прибор позволяет измерять показатель преломления с точностью две

единицы в четвертом знаке после запятой. Значения показателя преломления измеряются в относительных единицах.

Измерения показателя преломления производились в 8 утра при поступлении исследуемых больных, а также на 3-и и 5-ые сутки заболевания в утренние часы натошак.

У больных исследуемой группы, которым проводился плазмаферез, дополнительно измерялся ПППК перед первой процедурой, после второй процедуры и через три дня после проведения последнего сеанса плазмафереза. Забор крови для измерения ПППК осуществлялся в утренние часы.

2.2.4. Метод поляризационной микроскопии плазмы крови

Метод поляризационной микроскопии позволяет исследовать анизотропные (жидкокристаллические) текстуры, образующиеся в закристаллизованных образцах биологических жидкостей (плазмы крови) [118-119].

Приготовление образцов для поляризационной микроскопии осуществлялось следующим образом: 3 мл крови центрифугировалось в течение 10 минут со скоростью 2500 об/мин. Полученная плазма наносилась дозирующей пипеткой (20 мкл) на предметное стекло. Капля накрывалась покровным стеклом. Препарат выдерживался в шкафу-термостате при температуре 37°C в течение суток. Для получения стандартных условий кристаллизации и наиболее эффективного текстурообразования предметное и покровные стекла предварительно обрабатывались по методике Small D.M. [118], для создания на поверхности стекол гидрофобной лецитиновой пленки. Для оптимизации приготовления образцов

размеры покровного стекла были ограничены 1с м. Для получения статистически достоверных результатов приготавливали по 2 образца на каждую пробу плазмы.

Анализ полученных образцов сводился к определению типа текстур и их количественных характеристик. Для объективизации анализа использовалась компьютерная экспертная система "SIAMS" разработанная в лаборатории клинической биофизики Екатеринбургского Инфарктного Центра совместно с фирмой "SIAMS" и предназначенная для обработки и анализа микроизображений. Аппаратурная часть комплекса состояла из микроскопа, телекамеры (состыкованной с микроскопом), устройства для ввода изображения в ЭВМ, ЭВМ и телемонитора для визуального контроля ввода изображения в ЭВМ и его обработки.

Для анализа текстур использовались параметры, характеризующие распределение яркости на анализируемом поле, и морфологические параметры, такие, как площадь, периметр, фактор формы (соотношение периметра и площади) и параметр анизотропии (вытянутость изображений в различных направлениях) анализируемых текстур [220]. Исследовались все анизотропные текстуры в образце.

2.3. Метод проведения плазмафереза

Плазмаферез проводился больным ОИМ с ранней постинфарктной стенокардией и больным с НС, рефрактерным к классической медикаментозной терапии на 7-9 сутки от начала заболевания или нахождения в клинике. Фильтрационный плазмаферез проводился на аппарате Autopheresis C-200 (фирма

Baxter) вено-венозным методом с использованием локтевых вен. Больным проводилось по 3 процедуры с интервалом в 1-2 дня. За один сеанс удалялось 30-40% циркулирующей плазмы с заменой ее на реополиглюкин в соотношении 1:1. За 3 процедуры проводилась замена 100-120% объема циркулирующей плазмы на реополиглюкин. Перед плазмаферезом больным вводилось 10 тыс ед.гепарина. В качестве стабилизатора экстракорпорального контура использовался раствор цитрата глюкозы (АСД формула А).

Процедуры ПФ проводятся фильтрационным методом. Аппарат работает прерывистым способом:

- во-время первого цикла происходит сбор плазмы в плазмонакопитель и сбор клеточной массы в резервуар клеток крови (рис.1);

- во время второго цикла клеточная масса возвращается в кровоток (рис.2).

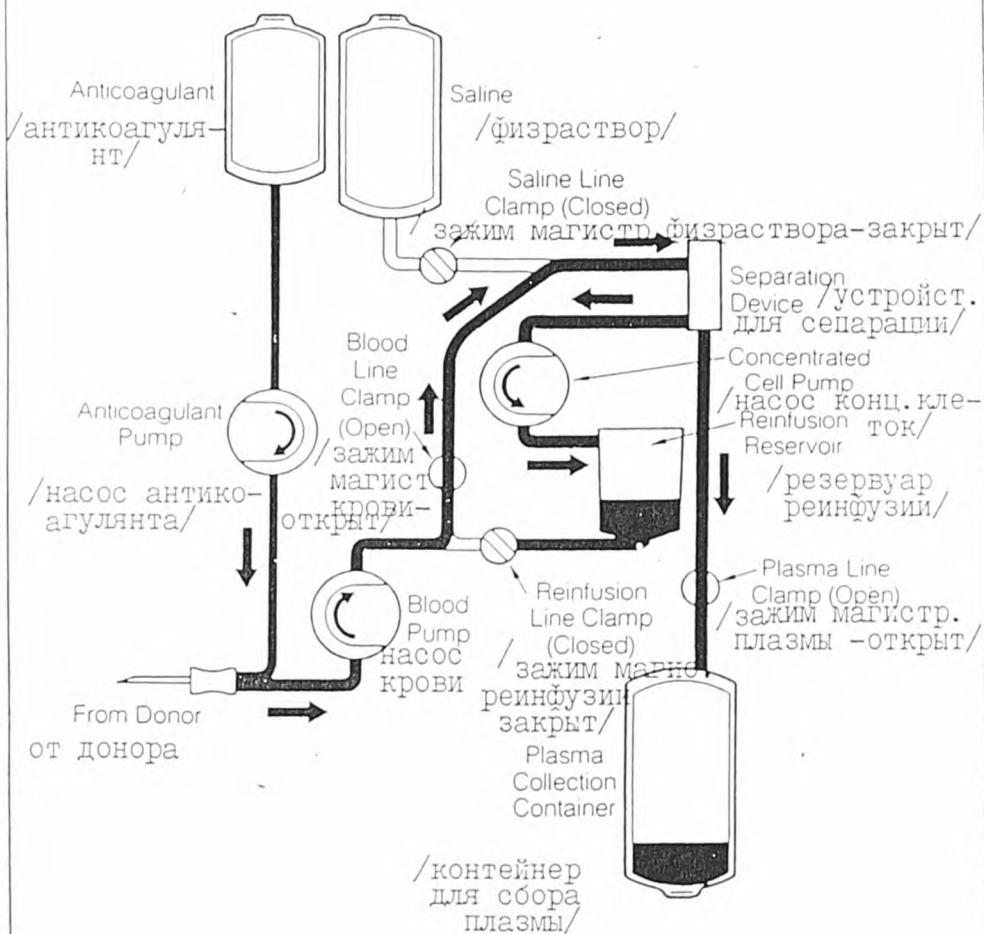


Рис.1. Диаграмма цикла сбора

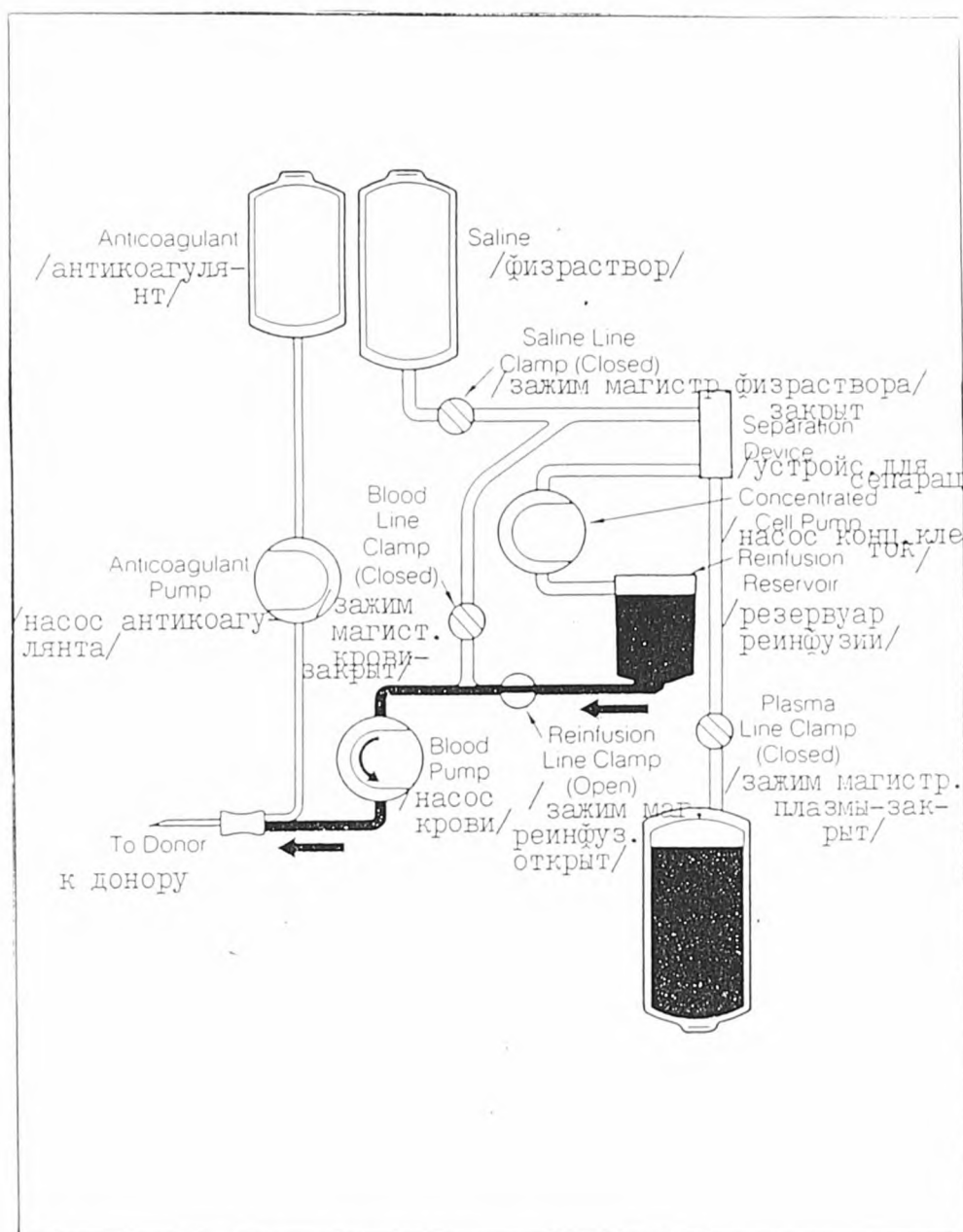


Рис.2. Диаграмма цикла реинфузии

По результатам проведенного плазмафереза каждая группа больных (больные с ОИМ, осложненном РПИС, и больные с НС) была разделена по клиническим критериям на две группы: пациенты,

имеющие положительный клинический эффект от проведенной процедуры и пациенты не имеющие положительного эффекта, либо обнаружившие отрицательные клинические изменения в результате проведенного плазмафереза. В таблице 2.3. представлены количественные показатели эффективности проведенного ПФ по группам больных.

Таблица 2.3.

Эффективность проведения ПФ по группам больных

	ПФ эффективен	ПФ неэффективен
ОИМ, осложненный РПИС	93 человека (75%)	31 человек (25%)
НС	53 человека (69.7%)	23 человека (30.3%)

Плазмаферез считался эффективным если:

1. Прекращались приступы стенокардии или их количество уменьшалось не менее чем в 2 раза;
2. У больного отпадала необходимость в применении нитроглицерина или сокращалось количество приема таблеток нитроглицерина не менее чем в 2 раза;
3. Наблюдалось уменьшение продолжительности приступов стенокардии.
4. Исчезали приступы стенокардии покоя.

2.4. Методика статистической обработки материала

Полученные результаты были подвергнуты математическому анализу с использованием программного обеспечения (пакет STATGRAPHICS). Рассчитывались следующие статистические показатели: минимальное значение ($\min$), максимальное значение ($\max$), среднеарифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), ошибка среднеарифметического (m), дисперсия, асимметрия и эксцесс. Рассчитывался критерий Стьюдента (t) и коэффициенты парной корреляции. Уровень значимости различий (p) был принят равным 0.05.

С целью упрощения таблиц, помещенных в тексте, и уменьшения их громоздкости в них приведены только значения средних величин и достоверность различий. Кроме того, в работе использован пакет прикладных программ "Квазар", разработанный в институте математики и механики УрО АН СССР для обнаружения и анализа взаимосвязи и закономерностей исходных данных и конечных результатов. Эта же программа была использована и для прогнозирования эффективности применения ПФ по показателям исходных величин каждого больного.

ГЛАВА 3. Исследования "острофазной реакции" у больных острым коронарным синдромом

Острый инфаркт миокарда является одним из факторов, вызывающих стрессорную реакцию организма, которая протекает стадийно, характеризуется определенным комплексом изменений в нейроэндокринной системе и изменяет уровень неспецифической резистентности организма, его воспалительный потенциал и обмен веществ.

В результате некроза мышцы сердца и разрыва атеросклеротических бляшек сосудов в кровь выбрасываются продукты некроза и ишемии (так называемые цитокины), в ответ на выброс которых печень вырабатывает повышенное количество белков "острой фазы" - фибриногена и глобулинов α_{1-2} , которые увеличивают вязкость крови и ее плазмы и приводят к повышению агрегации эритроцитов (доказано, что расстояние между агрегированными эритроцитами равно длине молекулы фибриногена). Эти реакции имеют свои определенные времена протекания. Так, максимальная выработка фибриногена, α_{1-2} глобулинов в ответ на некроз и воспаление происходит к 4-7 дню развития ОИМ.

Белки "острой фазы" блокируют молекулы физиологических антикоагулянтов (в частности антитромбина III), что приводит к преобладанию тромбиновой активности крови над антитромбиновой. Активный тромбин начинает действовать на повышенное количество фибриногена. Это вызывает появление в кровотоке высокой концентрации РФМК, которые образуют крупные комплексы с фибриногеном и, таким образом, увеличивают вязкость крови. Степень блокирования (связывания) А-III выявляется не только концентрационно, но и по сниженному индексу антитромбинового резерва плазмы крови (ИАРП) [4, 13, 54, 55, 106].

Когда ОИМ осложняется РПИС, поступление в кровоток продуктов ишемии (цитокинов) во время и после ангинозных атак продолжается, что приводит к дальнейшему нарастанию концентрации "острофазных" белков, связыванию антитромбинов, тромбинемии, повышению РФМК и дальнейшему ухудшению текучести крови [75, 186, 209, 218, 219].

Таким образом, формируется "порочный круг" патологических нарушений: продолжается ишемия миокарда, поддерживающая нарушение реологии крови, а нарушение реологии усугубляет последствия ишемии.

Наблюдать за развитием "острофазной реакции" можно по содержанию белков острой фазы в крови, антитромбинов и РФМК. Однако, в клинической практике более удобно использовать не комплекс биохимических данных, а интегральный параметр "острой фазы", позволяющий проводить оперативный мониторинг течения заболевания. Кроме того используемые биохимические методы определения "острофазной реакции" являются трудоемкими и дорогими. В связи с этим мы использовали методы рефрактометрии плазмы крови для получения интегральных оптических маркеров "острой фазы".

В исследованиях, представленных в данной главе, приводятся результаты клинического, реологического, биохимического и биофизического анализов для групп больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, осложненного РПИС, в динамике течения заболевания. Получены новые данные, позволяющие дополнить стандартный диагностический комплекс биофизическими экспресс-методиками получения интегрального показателя развития "острофазной реакции" у больных ОИМ.

3.1. Исследования крови больных острым коронарным синдромом в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией

В обследование были включены больные с нестабильной стенокардией (I группа - 76 человек) и больные с ОИМ, осложненным РПИС (II группа - 124 человека). Ориентируясь на характерное время развития "острофазной реакции", на 7-е сутки развития заболевания были проведены измерения большинства параметров крови. Проведен расчет статистических характеристик исследуемых параметров для двух групп больных. Результаты расчета приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.
Результаты статистической обработки лабораторных данных
исследуемых групп больных (I - больные с НС, II - больные с ОИМ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
Показатель преломления плазмы крови	1.3500	1.3504	0.334	$p > 0.4$
Вязкость плазмы	1.746	1.863	0.175	$p > 0.8$
Вязкость крови (скорость сдвига 160 c^{-1})	5.254	5.598	0.826	$p > 0.4$

Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.633	2.994	0.733	p>0.4
Общий холестерин	6.767	6.011	1.109	p>0.2
ХС ЛПНП	4.542	3.995	1.300	p>0.1
ТГ	1.940	1.991	0.189	p>0.8
ХС ЛПВП	1.255	1.311	0.378	p>0.4
АПТВ	42.433	42.386	0.028	p>0.8
ПТИ	18.300	17.807	0.607	p>0.4
ТВ	16.300	15.789	1.068	p>0.2
Фибриноген	4.143	4.640	2.123	p<0.05
РФМК	4.153	8.158	3.271	p<0.01
Продукты деградации фибрин-а	0.613	0.496	0.485	p>0.4
антитромбин III	90	90	0.166	p>0.8
эглобул.лизис	248.333	260.877	1.212	p>0.2
ХIIa каликр.ли-с	11.933	12.123	0.273	p>0.8
Кол-во тромбоц.	243.400	275.123	2.318	p<0.05
Ристомидин-агрегация тр-ов	13.867	13.366	0.558	p>0.4
АДФ-агрегация тромбоцитов	12.533	10.667	2.526	p<0.02
ОЦК	6.237	5.904	1.452	p>0.1

ОЦП	3.403	3.242	1.462	p>0.1
эритроциты	4.900	4.688	2.348	p<0.05
гемоглобин	149.200	145.193	1.957	p<0.05
гематокрит	44.933	44.632	0.288	p>0.4
СОЭ	15.167	26.561	4.377	p<0.001
лейкоциты	6.360	6.770	0.966	p>0.2
лимфоциты	29.900	25.789	2.306	p<0.05
Калий	4.463	4.453	0.108	p>0.8
Натрий	144.100	144.175	0.098	p>0.8
сахар	5.643	5.681	0.079	p>0.8
общий белок	73.233	73.456	0.182	p>0.8
% глобулинов	54.867	56.772	1.553	p>0.2
% альбуминов	45.800	43.404	1.911	p<0.1
индекс антитр. резерва плазмы	85.033	82.263	1.476	p>0.1

Из таблицы видно, что у больных с ОИМ были достоверно выше фибриноген (p<0.05), РФМК (p<0.01), количество тромбоцитов (p<0.05), агрегация тромбоцитов (p<0.02) и СОЭ (p<0.001). В группе больных ОИМ наблюдалось достоверно меньшее количество эритроцитов (p<0.05), гемоглобина (p<0.05) и лимфоцитов (p<0.05). В группе больных с ОИМ проявилась тенденция к недостоверному увеличению концентрации глобулинов и снижению альбуминов. При этом наиболее информативным параметром оказалось содержание СОЭ и фибриногена. Графическое

представление достоверности различий исследуемых параметров изображено на рис. 3.1. и позволяет оценить информативность комплекса исследуемых параметров.

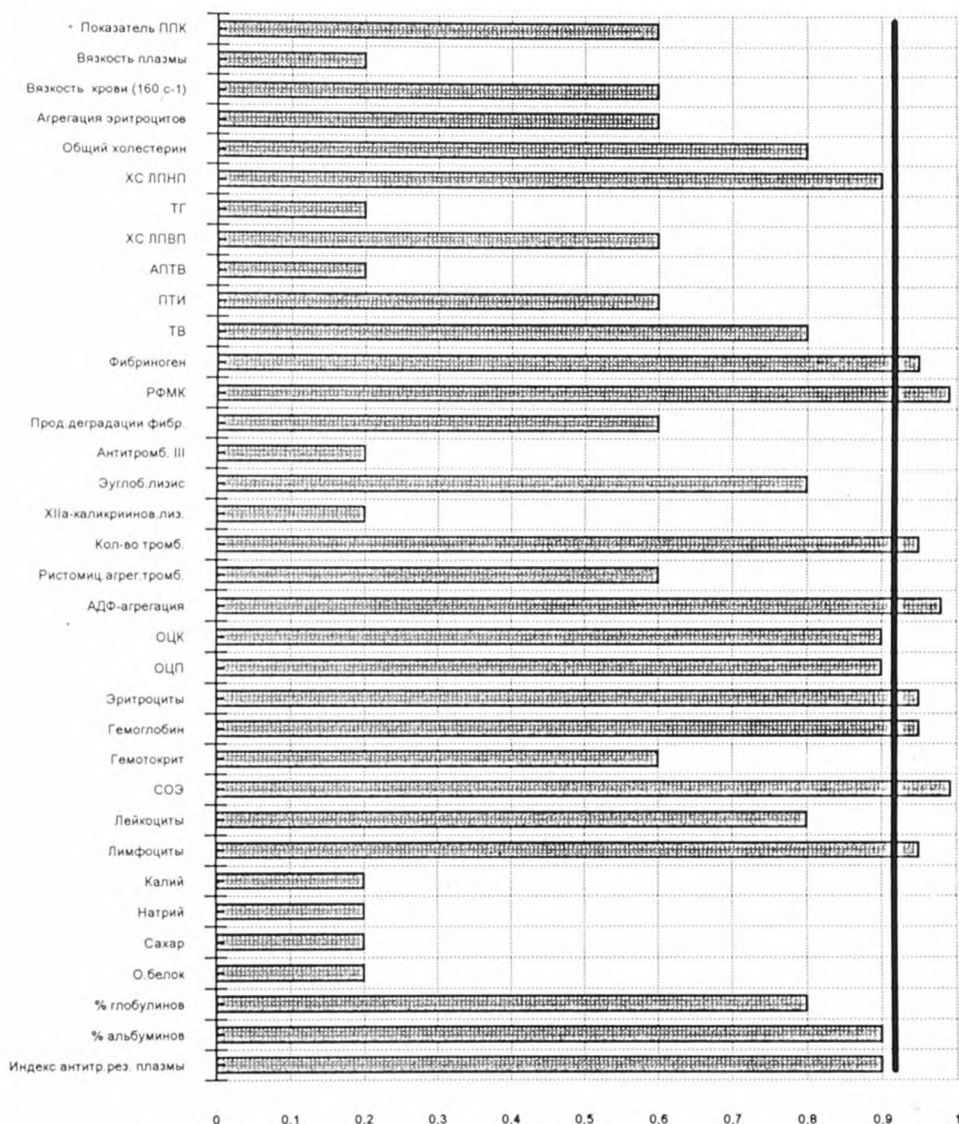


Рис. 3.1. Достоверность различий (по шкале вероятностей) в группах больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией, по измеряемым параметрам крови (жирной линией отмечена граница вероятностей соответствующих достоверным различиям).

Необходимо отметить, что достоверных различий вязкости цельной крови, вязкости плазмы, ПППК и агрегации эритроцитов не было получено. Хотя эти показатели часто повышаются при ОИМ во время протекания реакции "острой фазы".

При регрессионном анализе, учитывающем множественную корреляцию измеряемых параметров в двух группах были получены уравнения регрессии, представляющие определенный интерес. Обозначения значимых параметров представлены в таблице 3.2.

Были проведены расчет значимых факторов, коэффициента множественной корреляции и значение свободного члена регрессионного уравнения. Свободный член равен 5.65, а коэффициент множественной корреляции - 0.46.

Таблица 3.2.

Обозначения значимых параметров для определения больных по группам.

№№	Название показателя	Введенное обозначение
1	Фибриноген	x1
2	РФМК	x2
3	ПППК	x3
4	ВП	x4
5	ПТИ	x5
6	антитромбин	x6
7	общий белок	x7
8	глобулины	x8
9	альбумины	x9

Уравнение регрессии: $Y = 18.5716 \cdot x_1 + 1.2315 \cdot x_2 - 13.2486 \cdot x_1 \cdot x_3 - 2.6313 \cdot x_2 \cdot x_3 - 0.0337 \cdot x_1 \cdot x_4 + 0.0088 \cdot x_2 \cdot x_4 - 0.0049 \cdot x_2 \cdot x_5 + 0.0129 \cdot x_1 \cdot x_1 + 0.0035 \cdot x_1 \cdot x_2 - 0.0008 \cdot x_6 \cdot x_1 - 0.0066 \cdot x_1 \cdot x_7 - 0.0036 \cdot x_1 \cdot x_8 - 0.0046 \cdot x_2 \cdot x_2 + 0.0015 \cdot x_2 \cdot x_6 + 0.0064 \cdot x_2 \cdot x_7 + 0.0199 \cdot x_2 \cdot x_8 + 0.0174 \cdot x_2 \cdot x_9 - 0.0017 \cdot x_8 \cdot x_9 + 5.6527$, где Y - принадлежность больного к группе (I или II), а $x_1 - x_9$ - показатели крови, обозначенные согласно табл.3.2.

Из уравнения видно, что при распределении больных острым коронарным синдромом по группам (ОИМ или НС) наиболее существенными оказываются показатели фибриногена, РФМК и ПППК. При этом существенным оказалось взаимовлияние изменения фибриногена и ПППК и РФМК и ПППК (3 и 4 члены в уравнении).

3.2. Биофизические исследования плазмы крови больных в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных нестабильной стенокардией

Обнаруженная корреляция (см.уравнение регрессии) белков "острой фазы" (фибриноген, фибринмомеры) с интегральными показателями (вязкость плазмы и крови, ПППК) была проанализирована в рамках задачи исследования интегральных оптических характеристик плазмы крови у больных ОИМ, осложненном РПИС, в динамике и у больных с нестабильной стенокардией в течение первых пяти суток нахождения в стационаре.

Как известно, оптические свойства плазмы крови зависят от многих составляющих, а показатель преломления отражает суммарную характеристику ее состояния [119]. Острый инфаркт миокарда, сопровождающийся поступлением в кровь продуктов распада, вызывает изменение показателя преломления плазмы крови, который может использоваться для прогноза течения заболевания.

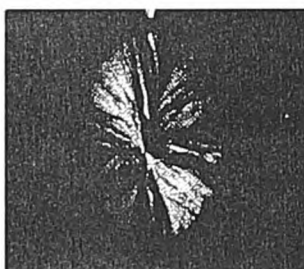
Химические элементы (аминокислоты, липидные и белковые комплексы и др.), попавшие в кровь в результате повреждения тканей миокарда при ОИМ, при кристаллизации образцов плазмы крови образуют анизотропные текстуры. Параметры этих текстур отражают глубину поражения сердечной мышцы и могут служить целям прогноза [118].

3.2.1. Текстурный анализ плазмы крови больных в острой стадии инфаркта миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией и больных нестабильной стенокардией

Анализ и классификации текстур проводились на программно-аппаратурном комплексе для КФС-диагностики "Патерн". В результате анализа выявлены преобладающие типы текстур: дендриты, сферолиты и игольчатые кристаллы (рис. 3.2.).



а) дендрит



б) сферолит



в) игольчатый кристалл

Рис. 3.2. Основные текстуры, наблюдаемые в плазме крови больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией и ОИМ

Установлено, что у больных с ОИМ наблюдаются текстуры всех трех типов, однако, площадь текстур по сравнению с таковыми у больных с нестабильной стенокардией гораздо меньше (табл. 3.3.).

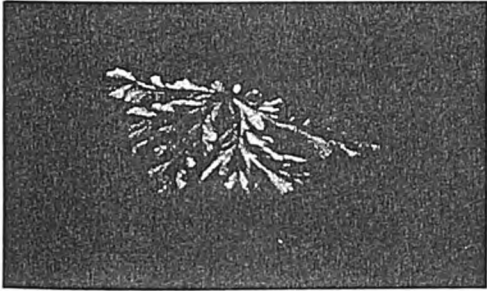
Данные текстурного анализа в обследуемых группах больных приведены в таблице 3.4.

Результаты корреляционного анализа параметров текстур в группе больных с нестабильной стенокардией по сравнению с группой больных ОИМ представлены на рис.3.3.

В зависимости от стадии заболевания острым коронарным синдромом (ОИМ или нестабильная стенокардия) при текстурном анализе плазмы крови у больных на 7-ые сутки нахождения в стационаре выявлены достоверные различия по структурным параметрам. У больных с ОИМ текстурообразование более слабое, чем у больных с НС. Это, по видимому, связано с тем, что в группе больных с ОИМ к 7-ым суткам заболевания статистически достоверно наблюдается большее количество белков "острой фазы", а белки (как все высокомолекулярные соединения) подавляют процессы фазового расслоения образцов и образования текстур [118].

Таблица 3.3.

Характерные типы текстур в исследуемых группах

Текстуры больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией	Текстуры больных острым коронарным синдромом с ОИМ, осложненным РПИС
	

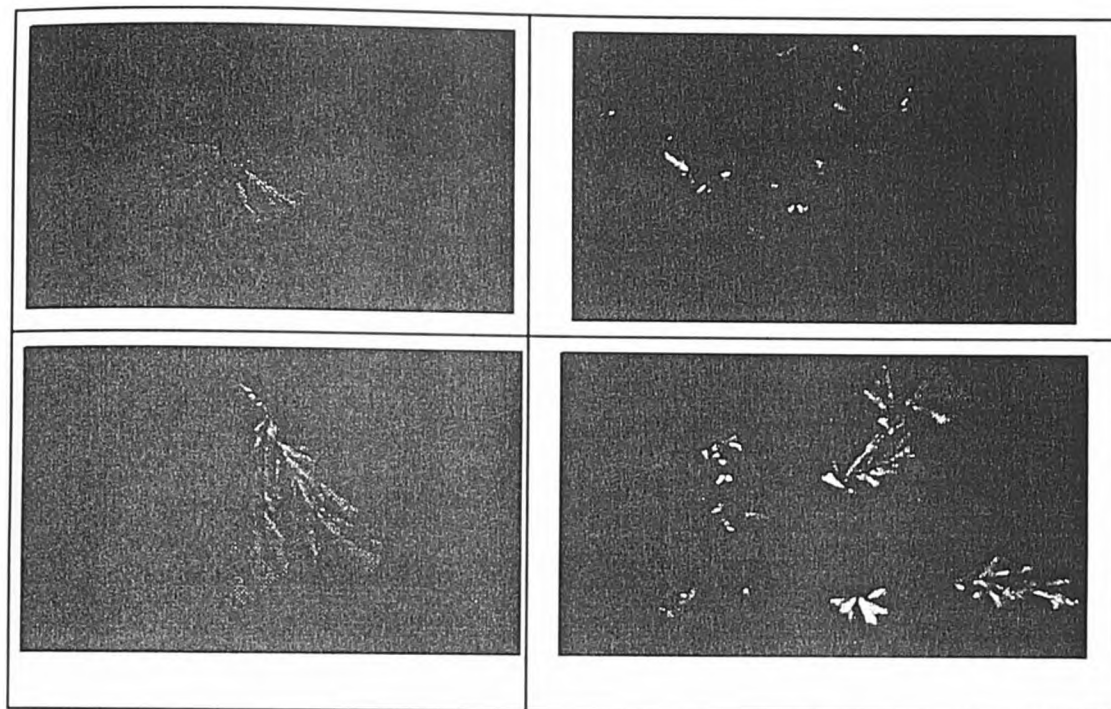


Таблица 3.4.

Данные текстурного анализа в группе больных с ОИМ (I группа) и в группе больных с нестабильной стенокардией (II группа).

Признак	Среднее значение для I группы	среднее значение для II группы	Достоверность различий
Кол-во полей	52.880	47.385	$p < 0.05$
Кол-во текстур	414.260	399.308	$p < 0.05$
Энтропия интенсивности	-1.762	-1.369	$p < 0.002$
Энтропия площади	-0.842	-0.882	$p < 0.05$
Энтропия ф.ф.	1.225	-1.199	$p < 0.05$
Максимальная интенсивность	175.780	184.500	$p < 0.05$
Максимальная площадь	86105	101955	$p < 0.05$

Макс. ф.ф.	220.105	230.647	$p<0.05$
Мин.интенс.	93.760	111.538	$p<0.001$
Мин.площадь	65.860	78.654	$p<0.05$
Мин.ф.ф.	10.114	11.057	$p<0.05$
Средн.инт.	113.802	126.808	$p<0.05$
Средн.площадь	1581.028	1808.938	$p<0.05$
Средн.ф.ф.	33.476	33.602	$p<0.05$
Сум.площадь	793072	941082	$p<0.05$

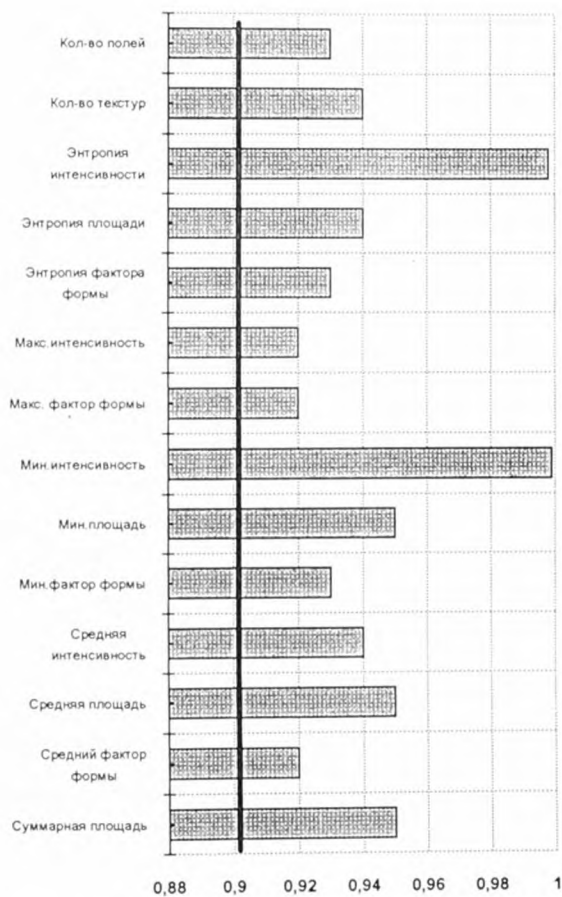


Рис. 3.3. Достоверность различий (по шкале вероятностей) в группах больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, осложненного ранней постинфарктной стенокардией, по параметрам КФС-анализа крови (жирной линией отмечена граница вероятностей соответствующих достоверным различиям).

3.2.2. ПППК больных ОИМ, осложненного РПИС, и больных с нестабильной стенокардией

Нами был разработан метод повышения информативности дифференциальной диагностики с помощью простого способа исследования показателя преломления плазмы крови. Статистически достоверно установлено, что у больных ОИМ в течение первых пяти суток нахождения в стационаре ПППК изменяется более, чем на 0.0005. А у больных с нестабильной стенокардией ПППК в течение первых пяти суток нахождения в стационаре практически не изменяется.

Проведена статистическая обработка данных ПППК и вязкости плазмы для группы 200 больных. С помощью регрессионного анализа получено линейное уравнение, связывающее ПППК с вязкостью плазмы.

Уравнение регрессии, связывающее ПППК и ВП имеет вид:

$$Y = 72.2213 \cdot x_1 - 95.8183$$

где, исходный независимый фактор (X_1): показатель преломления плазмы крови, а исходный зависимый фактор (Y): вязкость плазмы.

Таким образом установлена линейная зависимость ПППК с вязкостью плазмы. Коэффициент множественной корреляции составил 0.672.

Проведен корреляционный анализ биохимических параметров, изменяющихся при реакции “острой фазы” с ПППК (см.табл.3.5).

Таблица 3.5.

Коэффициенты корреляции ПППК с биохимическими параметрами
изменяющимися при реакции "острой фазы"

Биохимический параметр	Коэффициент корреляции с ПППК
ВП	0.672
фибриноген	0.233
РФМК	0.413
глобулины	0.445
альбумины	0.416
ИАРП	-0.544
общий белок	0.393
агрегация эритроцитов	0.518

Из таблицы видно, что значение ПППК коррелирует с такими биохимическими параметрами как фибриноген, РФМК, общим белком, альбуминами, глобулинами, ИАРП, агрегацией эритроцитов и ВП. При этом получена обратная корреляция ПППК с ИАРП, что может быть связано с блокадой антитромбина III белками "острой фазы" и снижением его активности.

При развитии острого инфаркта миокарда продукты некроза попадают в кровь и повышается уровень фибриногена и глобулинов (белков острой фазы). Максимального количества эти элементы достигают к 3-5-м суткам развития ОИМ. С этим вероятно и связано максимальное повышение ПППК и вязкости плазмы в первые пять суток заболевания, а затем его снижение у больных с ОИМ. У больных с нестабильной

стенокардией увеличение содержания в плазме фибриногена и глобулинов не происходит, поэтому у этой группы больных динамика ПППК не наблюдается.

Согласно нашим данным, по показателю преломления плазмы крови и вязкости плазмы можно отслеживать реакцию "острой фазы". Напряженность протекания реакции "острой фазы" может быть прослежена по динамике показателя преломления плазмы крови, взятой натощак и вязкости плазмы. Для этого, первое исследование проводят в момент поступления больного в стационар (первые 8 ч от развития ОИМ, но не ранее чем через 6 ч после последнего приема пищи) затем исследования ПППК и вязкости плазмы проводят каждый день утром в течение первых 5-ти дней. Если наблюдается значительный рост ПППК и вязкости плазмы для больных ОИМ с РПИС, то можно предположить что организм больного отреагировал на некроз миокарда выработкой "острофазных белков". Если же динамики ПППК и вязкости плазмы нет, то можно предположить отсутствие реакции белков на развитие ОИМ.

В группе с ОИМ наблюдалось достоверное изменение ПППК и вязкости плазмы в динамике развития заболевания. У 80% больных наблюдалось увеличение ПППК на не менее, чем $5 \cdot 10^{-4}$. Вязкость плазмы в динамике развития заболевания у 80% больных увеличивалась на 0.26 ± 0.05 сП. У 20% больных не было достоверных изменений ни ПППК ни вязкости плазмы в течение первых 5-ти суток заболевания.

В группе с нестабильной стенокардией изменений ПППК и вязкости плазмы в течение первых пяти суток нахождения в стационаре зафиксировано не было.

Мы провели исследование ПППК с 1-го по 5-е сутки развития заболевания.

Нами установлено, что в группе больных острым коронарным синдромом с ОИМ наблюдалось увеличение ПППК с 1-ого по 5-ые сутки заболевания (рис.3.4.). В группе больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией изменение ПППК с 1-ого по 5-ые сутки заболевания практически не наблюдалось (рис.3.5.)

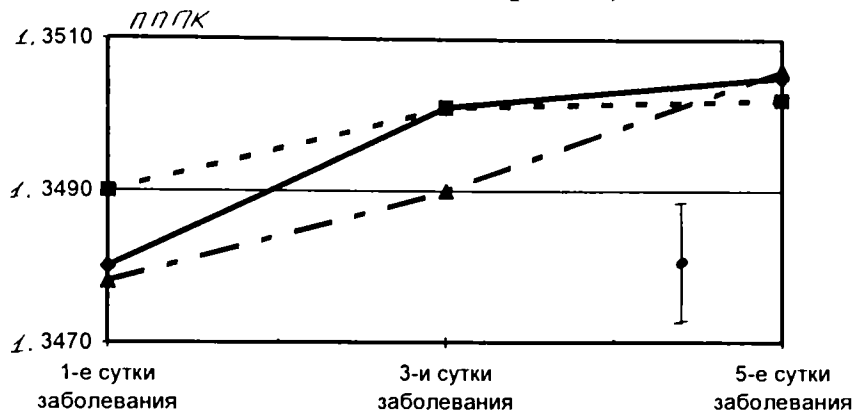


Рис.3.4. Динамика ПППК в первые 5 суток заболевания у больных острым коронарным синдромом с ОИМ (-.-.- -ПФ эффективен (75%), - - -ПФ неэффективен (25%))

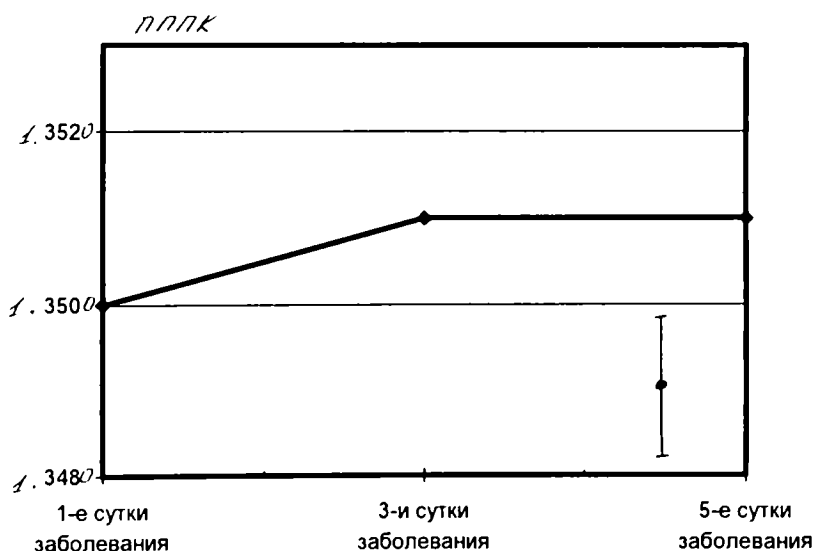


Рис.3.5. Динамика ПППК в первые 5 суток заболевания у больных острым коронарным синдромом с НС

В результате проведенных исследований выявлена группа больных ОИМ (20%) у которой в динамике заболевания "острофазная реакция" не наблюдалась.

Причиной отсутствия реакции "острой фазы" организма может быть: - небольшой размер некроза миокарда;

- непоступление продуктов некроза в кровоток при полном отсутствии кровотока в зоне инфаркта;

- нарушения функции печени.

При отсутствии динамики ПППК и вязкости плазмы в остром периоде ИМ концентрация белковых субстанций в крови больных может не отличаться от генетически запрограммированных значений (доказана генетическая детерминированность многих крупномолекулярных субстанций, в том числе и фибриногена) [173, 179, 188].

Мы наблюдали группу больных, у которых не было реакции "острой фазы" на ОИМ, не было динамики показателя преломления плазмы крови и вязкости крови, а уровень фибриногена, РФМК и α_{1-2} , глобулинов был повышен еще до развития ИМ. У этих больных наблюдался исходно высокий уровень ПППК и вязкости плазмы крови. В анамнезе у этой группы больных обычно имелись данные о мультифокальном атеросклеротическом процессе (атеросклероз сосудов нижних конечностей, головного мозга и коронарных сосудов) и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые вызывают повышение уровня этих белков в плазме.

3.3. Резюме

Таким образом, полученные результаты показывают, что динамика значений ПППК и вязкости плазмы могут служить маркерами

интенсивности протекания реакций "острой фазы" при инфаркте миокарда, причем ПППК изменяется не менее, чем на $5 \cdot 10^{-4}$. Отсутствие динамики ПППК свидетельствует об отсутствии протекания реакции "острой фазы".

Установлено, что у больных ОИМ значения ПППК достоверно нарастают в течение первых 5-ти суток от начала заболевания. Хотя в 20% случаев изменений интегральных показателей не наблюдалось, последнее, возможно, обусловлено отсутствием реакции организма на очаг некроза и воспаления.

При сравнении групп больных ОИМ и нестабильной стенокардией установлено, что на 7-е сутки заболевания у больных с ОИМ достоверно выше фибриноген ($p < 0.05$), РФМК ($p < 0.01$), выше количество тромбоцитов ($p < 0.05$), выше агрегация тромбоцитов ($p < 0.02$) и выше СОЭ ($p < 0.001$). Вместе с этим у больных ОИМ был достоверно ниже уровень гемоглобина ($p < 0.05$), количество эритроцитов ($p < 0.05$) и лимфоцитов ($p < 0.05$).

При исследовании текстурных особенностей закристаллизованных образцов плазмы крови выявлена связь размеров наблюдаемых текстур с тяжестью заболевания.

ГЛАВА 4. Показатели жидкостного гомеостаза у больных острым коронарным синдромом

Как уже было показано, острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия часто сопровождаются нарушением коагулологических и реологических свойств крови, и развитием ДВС-синдрома, которые могут провоцировать развитие различных осложнений. Проводятся попытки лечения ОИМ и предупреждения его осложнений методом удаления из крови продуктов ишемии, некроза, цитокинов, МДФ, крупномолекулярных соединений (фибриногена, РФМК, ПДФ, ЛПНП, ЛПОНП, иммунных комплексов).

Так, А.Н.Добашина [44], применяя плазма- и тромбоцитаферез у больных стенокардией, отметила снижение гиперкоагуляционного синдрома крови и улучшение ее текучих свойств. По мнению О.К.Гаврилова [28-30], благодаря применению ПФ в комплексе с тромбоцитаферезом, появляется возможность коррекции агрегатного состояния крови у больных ИБС. Так, удаление 30% плазмы у больных нестабильной стенокардией и возмещение ее таким же объемом реополиглюкина вызывало снижение фибриногена и тромбоцитов сразу же после процедуры на 30-40%, уменьшение количества РФМК, способных спонтанно осаждаться на периферических капиллярах, повышение концентрации ПДФ у 100% больных, увеличение фибринолитической активности плазмы крови. В результате процедур ПФ и гепаринотерапии во время процедур иногда в десятки раз возрастало ТВ, ПВ, АЧТВ и создавалось состояние "гепариновой гемофилии" [54].

4.1. Характеристика больных, отобранных для проведения плазмафереза

Обследованию подлежали больные с острым инфарктом миокарда, осложненным РПИС и больные с нестабильной стенокардией, которым проводились процедуры фильтрационного плазмафереза с обменом 100-120% объема циркулирующей плазмы на реополиглюкин за 3-4 процедуры.

При ретроспективном анализе полученных результатов, при применении ПФ у больных ОКС, пациенты были разделены на две группы. Первая группа с высокой эффективностью ПФ была представлена 146 больными (с ОИМ - 93 человека (75%), с НС - 53 человека (69.7%)).

Группа с неэффективным ПФ состояла из 54 больных. Из них с ОИМ - 31 человек (25%), с НС - 23 человека (30.3%).

С целью выяснения зависимости результатов ПФ от исходного функционального состояния систем жизнеобеспечения и жидкостного гомеостаза в каждой из групп анализу подлежали: давность клинических проявлений атеросклероза, реологические, коагулогические, клинико-биохимические и биофизические параметры крови.

С целью изучения корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями и клинической эффективностью ПФ был использован пакет статистической обработки "Квазар". Данные обрабатывались на IBM AT-486.

4.2. Давность клинических проявлений атеросклероза различных локализаций в анамнезе

Проведены исследования анамнестических клинических данных в обследуемых группах больных. У больных с ОИМ, осложненным РПИС, с эффективно проведенным плазмаферезом давность клинических проявлений атеросклероза различной локализации (атеросклероз коронарных сосудов, атеросклероз нижних конечностей, атеросклероз сосудов головного мозга) по статистическим данным составила 4.6 года. В группе больных ОИМ, осложненным РПИС, с неэффективно проведенной процедурой плазмафереза давность проявления атеросклероза составила 4.2 года. Различия не достоверны ($p>0.7$).

У больных с НС в группе с эффективно проведенным плазмаферезом давность проявления атеросклероза различной локализации (атеросклероз коронарных сосудов, атеросклероз нижних конечностей, атеросклероз сосудов головного мозга) по статистическим данным составила 10.3 года. В группе больных НС с неэффективно проведенной процедурой плазмафереза давность проявления атеросклероза составила 2.4 года. Различия достоверны ($p<0.01$).

Таким образом, при проведении плазмафереза больным с ОИМ, осложненным РПИС, давность атеросклеротического процесса значения не имеет, тогда как у больных с НС эффективность проведения плазмафереза тесно связана с давностью развития атеросклеротического процесса в организме.

Полученные данные могут объясняться тем, что при развитии ОИМ, осложненного РПИС, эффективность проведения

плазмафереза определяется напряженностью реакции "острой фазы" и зависит от уровня белков "острой фазы", которые вырабатываются в большом количестве при развитии некроза миокарда, что сопровождается ухудшением текучих свойств крови. Следовательно, при отборе больных ОИМ с РПИС на процедуру ПФ может иметь значение размер некроза, развившегося при ОИМ.

В группе больных с НС эффективность проведения плазмафереза коррелирует с давностью проявления атеросклероза, сопровождающегося выработкой цитокинов, которая сопровождает развитие атеросклероза. А повышение содержания цитокинов также приводит к повышению содержания фибриногена, РФМК, α_{1-2} глобулинов в плазме и ухудшению текучих свойств крови.

4.3. Биохимические и реологические параметры крови больных ОИМ, осложненным РПИС и НС, находившихся на плазмаферезе

Исходные биохимические и реологические показатели в группах больных ОИМ, осложненным РПИС, представлены в табл.4.1. В I группе больных ОИМ проведение плазмафереза было эффективно, во II - плазмаферез был проведен без эффекта.

Таблица 4.1.

Исходные значения биохимических и реологических показателей у больных ОИМ до проведения плазмафереза
(I группа - плазмаферез эффективен, II - неэффективен)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
ПППК	1.3506	1.3502	0.228	$p > 0.5$

Вязкость плазмы	1.876	1.761	1.286	p<0.05
Вязкость крови (скорость сдвига 160 с ⁻¹)	5.640	5.396	4.514	p<0.05
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	3.255	2.754	6.977	p<0.05
Общий холестерин	6.375	5.664	2.159	p<0.05
ХС ЛПНП	4.022	3.683	1.341	p<0.1
ТГ	2.102	1.723	1.348	p<0.05
ХС ЛПВП	1.360	1.168	1.298	p<0.05
АПТВ	41.662	43.773	1.212	p<0.05
ПТИ	17.735	17.980	0.481	p>0.5
ТВ	15.658	16.179	0.836	p>0.2
Фибриноген	4.7400	3.398	4.682	p<0.01
РФМК	8.325	7.518	2.515	p<0.01
Продукты деградации фибрин-а	0.499	0.457	0.224	p>0.4
антитромбин III	89.5	90.2	0.522	p>0.8
эуглобул.лизис	266.532	231.978	3.392	p<0.05
ХIIa каликр.ли-с	12.537	10.817	2.417	p<0.05
Кол-во тромбоц.	280.315	272.918	1.106	p<0.05

Ристомин-аг- регация тр-ов	13.348	13.392	0.184	p>0.4
АДФ-агрегация тромбоцитов	9.357	11.875	1.026	p<0.05
эритроциты	4.698	4.676	0.109	p>0.1
гемоглобин	145.215	145.103	0.044	p>0.1
гематокрит	45.502	43.325	2.118	p<0.05
СОЭ	27.812	24.315	2.661	p<0.001
лейкоциты	6.803	6.315	1.233	p<0.1
лимфоциты	24.418	27.256	1.471	p<0.05
Калий	4.392	4.620	2.275	p<0.05
Натрий	143.804	144.908	1.362	p<0.05
сахар	5.715	5.613	0.205	p>0.8
общий белок	74.270	71.315	2.380	p<0.05
% глобулинов	58.315	51.118	6.840	p<0.01
% альбуминов	41.725	48.914	5.883	p<0.01
pCO ₂	38.7	35.6	0.315	p>0.6
pO ₂	69	66	0.289	p>0.8
H ₂ O ₂	89	90	0.126	p>0.9
BE	+2.0	+5.0	0.275	p>0.8
SB	22	24	0.175	p>0.6
pH метабол.	7.40	7.42	0.215	p>0.6

рН истинный	7.38	7.43	0.375	$p>0.7$
индекс антитр. резерва плазмы	80.218	90.535	6.276	$p<0.01$

В результате проведенной статистической обработки данных в группах больных ОИМ с РПИС выявлены параметры, достоверно отличающиеся в группе больных с эффективным плазмаферезом и в группе больных с неэффективным плазмаферезом. Биохимические и реологические данные достоверно отличающиеся в группах больных с ОИМ, осложненным РПИС, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Исходные биохимические и реологические показатели больных ОИМ с РПИС достоверно ($p<0.05$) различающиеся в группе больных с эффективным плазмаферезом (I группа) и в группе с неэффективной процедурой плазмафереза (II группа)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
Вязкость плазмы	1.876	1.761
Вязкость крови (скорость сдвига 160 c^{-1})	5.640	5.396
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	3.255	2.754
Общий холестерин	6.375	5.664
ХС ЛПНП	4.022	3.683
ТГ	2.102	1.723

ХС ЛПВП	1.360	1.168
АПТВ	41.662	43.773
Фибриноген	4.7400	3.398
РФМК	8.325	7.518
эритроц.ли-зис	266.532	231.978
XIIa каликр.ли-с	12.537	10.817
Кол-во тромбоц.	280.315	272.918
АДФ-агрегация тромбоцитов	9.357	11.875
гематокрит	45.502	43.325
СОЭ	27.812	24.315
лимфоциты	24.418	27.256
Калий	4.392	4.620
Натрий	143.804	144.908
общий белок	74.270	71.315
% глобулинов	58.315	51.118
% альбуминов	41.725	48.914
индекс антитр. резерва плазмы	80.218	90.535

Исходные биохимические и реологические показатели у различных групп больных НС представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Исходные значения биохимических и реологических показателей
у больных НС до проведения плазмафереза
(I группа - плазмаферез эффективен, II - неэффективен)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
ПППК	1.3502	1.3498	1.227	$p < 0.05$
Вязкость плазмы	1.875	1.715	1.315	$p < 0.05$
Вязкость крови (скорость сдвига 160)	5.725	4.938	4.618	$p < 0.05$
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.887	2.149	5.318	$p < 0.05$
Общий холестерин	7.158	6.174	3.118	$p < 0.05$
ХС ЛПНП	4.82	4.27	0.817	$p > 0.1$
ТГ	2.225	1.628	1.576	$p < 0.05$
ХС ЛПВП	1.318	1.164	1.115	$p < 0.05$
АПТВ	42.218	43.116	0.553	$p > 0.05$
ПТИ	18.435	18.088	0.325	$p > 0.5$
ТВ	16.225	16.470	0.534	$p > 0.2$
Фибриноген	4.950	3.568	4.543	$p < 0.01$
РФМК	6.32	3.418	2.715	$p < 0.01$

Продукты деградации фибрин-а	0.645	0.590	0.224	p>0.4
антитромбин III	90.5	89.8	0.518	p>0.8
эуглобулялизис	255.537	244.718	0.315	p>0.05
XIIa каликр.ли-с	12.500	11.218	3.419	p<0.05
Кол-во тромбоц.	245.184	241.195	0.517	p>0.05
Ристомидин-аг-регация тр-ов	13.657	13.912	0.295	p>0.4
АДФ-агрегация тромбоцитов	12.748	12.486	0.518	p>0.05
эритроциты	4.970	4.885	0.109	p>0.1
гемоглобин	148.715	149.628	0.044	p>0.1
гематокрит	46.515	43.736	2.318	p<0.05
СОЭ	18.357	12.148	2.740	p<0.005
лейкоциты	6.445	6.288	1.245	p<0.1
лимфоциты	28.898	29.987	0.671	p>0.05
Калий	4.350	4.618	0.278	p>0.05
Натрий	143.615	144.913	1.115	p<0.05
сахар	5.698	5.575	0.205	p>0.8
общий белок	75.290	72.150	2.445	p<0.05
% глобулинов	58.515	51.432	5.840	p<0.01
% альбуминов	41.518	48.613	5.867	p<0.01
pH метабол.	7.41	7.42	0.235	p>0.8

pH истинный	7.38	7.44	0.325	p>0.7
pCO ₂	37.7	34.6	0.345	p>0.5
pO ₂	68	69	0.489	p>0.6
HbO ₂	92	94	0.226	p>0.8
BE	+3.0	+4.0	0.175	p>0.9
SB	26	24	0.375	p>0.7
индекс антитр. резерва плазмы	80.715	90.816	5.276	p<0.01

В результате проведенной статистической обработки данных в группах больных НС выявлены параметры, достоверно отличающиеся в группе больных с эффективным плазмаферезом и в группе больных с неэффективным плазмаферезом. Биохимические и реологические данные достоверно отличающиеся в группах больных с НС представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Исходные биохимические и реологические показатели больных с НС достоверно (p<0.05) различающиеся в группе больных с эффективным плазмаферезом и в группе с неэффективной процедурой плазмафереза

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
ПППК	1.3502	1.3498

Вязкость плазмы	1.875	1.715
Вязкость крови (скорость сдвига 160 с ⁻¹)	5.725	4.938
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.887	2.149
Общий холестерин	7.158	6.174
ТГ	2.225	1.628
ХС ЛПВП	1.318	1.164
Фибриноген	4.950	3.568
РФМК	6.32	3.418
ХIIa каликр.ли-с	12.500	11.218
гематокрит	46.515	43.736
СОЭ	18.357	12.148
Натрий	143.615	144.913
общий белок	75.290	72.150
% глобулинов	58.515	51.432
% альбуминов	41.518	48.613
индекс антитр. резерва плазмы	80.715	90.816

Из таблиц 4.2. и 4.4. видно, что при ОИМ, осложненном РПИС и при НС исходные (до ПФ) интегральные показатели реологических свойств (таких как вязкость крови, вязкость плазмы, степень агрегации эритроцитов) в группах больных с улучшением после ПФ

были значительно выше, чем в группе больных без улучшения. Как видно из таблиц, у пациентов с улучшением после ПФ, исходно определялось более высокое содержание в крови общего белка, фракции глобулинов, фибриногена, РФМК, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и более длительное время зуглобулинового и XIIa-каликреин-кининового лизисов. Достоверных различий других определяемых биохимических и коагулогических показателей, а также параметров кислотно-щелочного равновесия в представленных группах выявлено не было.

На основании клинико-лабораторных сопоставлений и математического аппарата анализа результатов нами обоснованы критерии отбора больных с ОИМ, осложненным РПИС и НС для проведения эффективной процедуры плазмафереза.

4.4. Биофизические параметры крови больных острым коронарным синдромом находящихся на ПФ

Кроме вышеупомянутых критериев, требующих специальной диагностики и предоставляющих определенные сложности, мы попытались использовать для подбора больных на плазмаферез биофизические методы (исследование структурно-оптических свойств плазмы крови). Для этого измерялся ПППК методом рефрактометрии и проводился текстурный анализ закристаллизованных образцов плазмы крови.

Методика рефрактометрии очень чувствительна как к химическому составу исследуемой среды, так и к ее структурным свойствам [3]. Поэтому изменение показателя преломления плазмы крови (ПППК) является интегральным отражением физико-химических изменений в крови.

Нами показано, что ПППК преимущественно зависит от концентрации фибриногена, РФМК, общего белка и фракции глобулинов, повышенный уровень которых и обуславливает нарушения текучести крови (см. главу 3).

Проведены исследования динамики ПППК у больных с ОИМ и у больных с НС в группах больных с эффективно проведенной и неэффективной процедурой плазмафереза. Исследования проводились на 1-ые, 3-и и 5-ые сутки заболевания.

Динамика ПППК у больных ОИМ с РПИС в группе с эффективно проведенным плазмаферезом и в группе, где проведение плазмафереза было неэффективным представлена на рис.4.1.

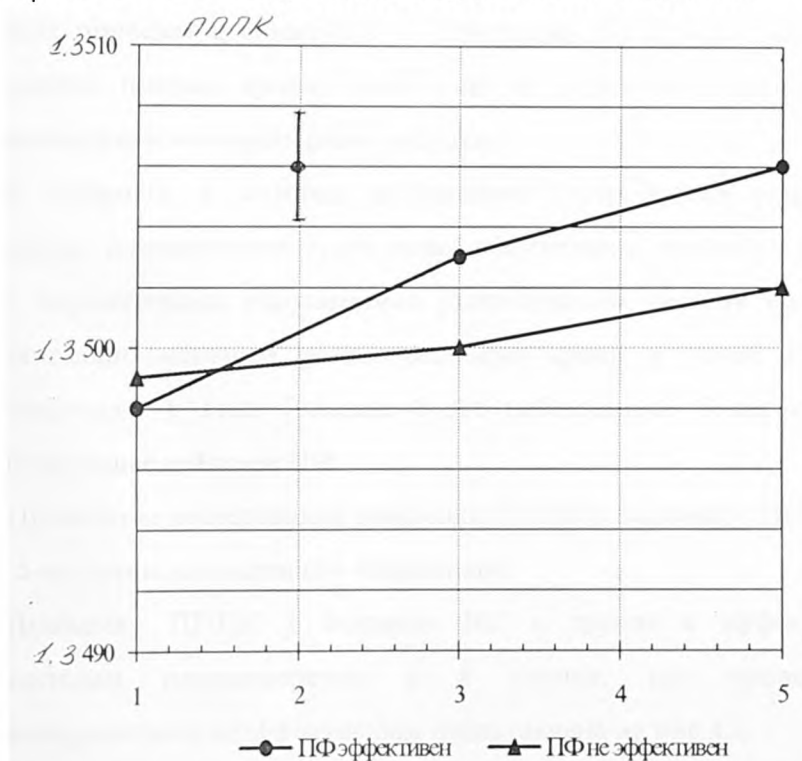


Рис.4.1 Динамика ПППК у больных ОИМ с РПИС (I группа - ПФ эффективен, II - не эффективен) (по оси абсцисс отложены сутки от развития ОИМ, по оси ординат - ПППК)

Таким образом установлено, что если при развитии ОИМ, осложненного РПИС, наблюдается достоверное увеличение ПППК в первые 5 суток заболевания, то таким больным процедура ПФ будет эффективна, если же достоверных изменений ПППК не наблюдается, то плазмаферез, скорей всего ожидаемого эффекта не принесет.

Наблюдаемые зависимости могут быть объяснены с позиции интенсивности протекания "острофазного" процесса. Нарастание белков "острой фазы" приводит к увеличению ПППК и к увеличению вязкости плазмы и крови, что при наличии стенозов коронарных сосудов или незавершенного коронаротромбоза может привести к развитию или обострению РПИС. Проведение ПФ у этой группы больных приведет к снижению концентрации высокомолекулярных соединений плазмы крови, изменению ее вязкости и улучшению текучести крови по коронарным сосудам.

У больных, у которых отсутствует "острофазная реакция", процедуры плазмафереза будут менее эффективны, что объясняется менее выраженными нарушениями реологических свойств крови, а следовательно меньшей ролью реологии крови в генезе РПИС. Следовательно у этих больных будет наблюдаться более слабое корректирующее действие ПФ.

Проведены исследования динамики ПППК у больных с НС в 1-е, 3-и и 5-ые сутки нахождения в стационаре.

Динамика ПППК у больных НС в группе с эффективно проведенным плазмаферезом и в группе, где проведение плазмафереза было неэффективным представлена на рис.4.2.

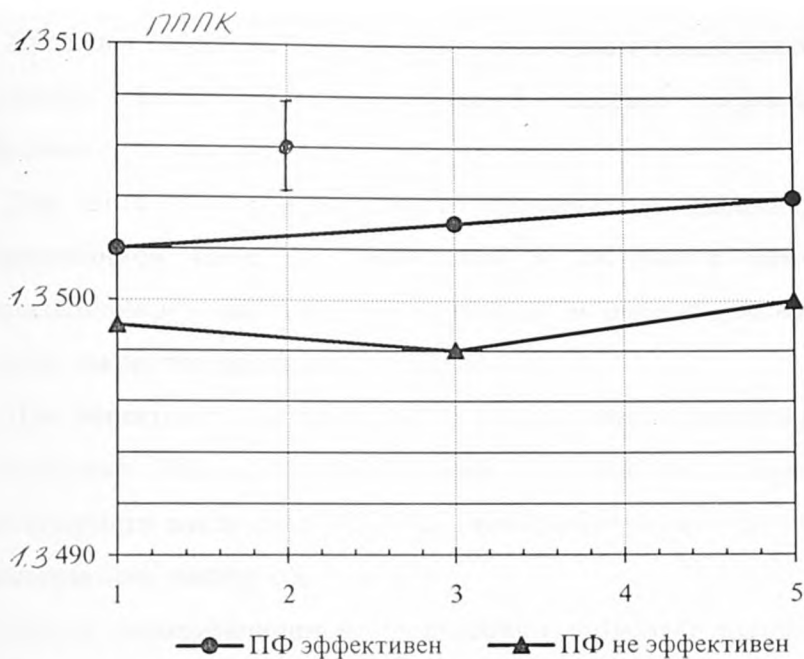


Рис.4.2. Динамика ПППК у больных с НС (I группа - ПФ эффективен, II - не эффективен) (по оси абсцисс отложены сутки нахождения в стационаре, по оси ординат - ПППК)

Таким образом установлено, что у больных с НС динамики ПППК не наблюдается и эффективность ПФ не зависит от динамики ПППК. Однако исходный уровень ПППК достоверно выше в I группе больных. Это может быть связано с тем, что при НС уровень фибриногена, РФМК, α_{1-2} -глобулинов зависит от распространенности и давности атеросклеротического процесса, а не от выраженности островоспалительной реакции.

Кроме использования измерения ПППК мы исследовали способность плазмы крови к структурообразованию при кристаллизации.

Проведен текстурный анализ для выявления основных критериев проведения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом.

Для этого плазму крови кристаллизовали на подложке, и в поляризованном свете при увеличении в 160 раз с помощью поляризационного микроскопа определяли морфологический тип текстуры закристаллизованного образца.

Для объективизации текстурного анализа закристаллизованные на подложке образцы плазмы крови сканировали с помощью компьютерного анализатора "SIAMS", который позволял просчитать параметры всех текстур образца.

Метод поляризационной микроскопии позволяет исследовать анизотропные (жидкокристаллические) текстуры, образующиеся в закристаллизованных образцах плазмы крови. Тип образующихся текстур является основой для идентификации веществ, находящихся в биожидкости и агрегирующих с образованием двулучепреломляющих надмолекулярных структур. Кристаллизация, определение параметров и тип текстур позволяет выявить изменения, происходящие на молекулярном уровне (которые известными методами не обнаруживаются), что и обеспечивает более эффективный способ подбора пациентов с острым коронарным синдромом на плазмаферез.

Проведена статистическая обработка текстур, наблюдаемых у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией и с НС, которым проводились процедуры плазмафереза.

Данные текстурного анализа в группах больных с ОИМ, когда ПФ был эффективен (I группа) и неэффективен (II группа) представлены в табл.4.5.

Таблица 4.5.

Показатели текстурного анализа в разных группах больных ОИМ с РПИС

Параметр	Плазмаферез эффективен	Плазмаферез неэффективен	Достоверность
Кол-во текстур	328.375±40.378	595.376±48.458	<0.05
Суммарная площадь	742516.354±89156.148	1005746.875±300518.144	<0.05

Данные текстурного анализа в группах больных с НС, когда ПФ был эффективен (I группа) и неэффективен (II группа) представлены в табл.4.6.

Таблица 4.6.

Показатели текстурного анализа в разных группах больных с НС

Параметр	Плазмаферез эффективен	Плазмаферез неэффективен	Достоверность
Кол-во текстур	363.455±45.648	560.905±85.542	<0.05
Суммарная площадь	720314.788±119347.359	1221437.875±242507.375	<0.05

Таким образом, достоверно установлено, что при ОИМ, осложненном РПИС и НС ПФ эффективен в группе больных у которых плазма крови обладает меньшей способностью к текстурообразованию (меньше количество текстур и меньше

суммарная площадь), что мы объясняем наличием в крови у этих больных большей концентрации высокомолекулярных соединений (так называемых белков острой фазы), которые подавляют процессы текстурообразования плазмы крови.

4.5. Резюме

В результате проведенных клинико-лабораторных исследований и их математической обработки выработаны критерии, позволяющие проводить отбор больных с ОИМ, осложненным РПИС и НС для проведения процедур ПФ.

В ходе работы было установлено, что у больных НС с эффективно проведенным ПФ анамнестическая давность проявления атеросклероза достоверно выше, чем у больных НС с неэффективным проведением процедуры. У пациентов с ОИМ такой связи установить не удалось.

При оценке результатов ПФ было отмечено, что этот метод эффективен как в группе больных с ОИМ, осложненным РПИС, так и в группе больных с НС, если исходные интегральные показатели реологических, коагулологических свойств крови и концентрация крупномолекулярных соединений значительно превышают норму. В случае, если отклонений от нормы выше названных показателей нет, проведение ПФ, скорее всего, окажется неэффективным.

Следует заметить, что результативность ПФ во многом зависит от правильности отбора больных. В этом отношении существенную помощь может оказать измерение интегрального показателя ПППК, который может выступать в роли своеобразного маркера эффективности проведения ПФ.

ГЛАВА 5. Эффективность применения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом

Ранее нами были представлены методы отбора больных для эффективного проведения процедуры плазмафереза.

В предыдущей главе мы показали различия исходных анамнестических, биохимических, биофизических, реологических и коагулогических показателей в группах больных с острым коронарным синдромом с эффективным и неэффективным проведением плазмафереза.

В данной главе изложены материалы оценки результатов ПФ у исследуемых групп пациентов. На основании анализа корреляционных связей изучаемых показателей была предпринята попытка поиска показателя-маркера, который позволил бы прогнозировать результаты проведения ПФ при наличии исходных показателей ОКС.

5.1. Эффективность проведения ПФ в группе больных ОИМ с РПИС

Представляет интерес определение механизмов достижения эффекта (или его недостижения) в исследуемых группах больных. В табл. 5.1 показано изменение параметров гомеостаза в группе больных ОИМ с РПИС с хорошим клиническим эффектом ПФ после проведения процедуры.

Таблица 5.1.

Значения биохимических, реологических и свертологических показателей у больных ОИМ с РПИС, у которых ПФ был эффективен (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
Вязкость плазмы	1.876	1.525	1.657	$p < 0.05$
ПППК	1.3506	1.3485	2.378	$p < 0.05$
Вязкость крови (скорость сдвига 160 c^{-1})	5.640	4.875	4.534	$p < 0.05$
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	3.255	1.672	6.355	$p < 0.05$
Общий холестерин	6.375	5.062	2.357	$p < 0.05$
ХС ЛПНП	4.022	2.974	2.341	$p < 0.02$
ТГ	2.102	1.880	1.646	$p < 0.05$
ХС ЛПВП	1.360	1.234	1.543	$p < 0.05$
АПТВ	41.662	46.774	1.212	$p < 0.05$
ПТИ	17.735	18.428	0.543	$p > 0.5$
ТВ	15.658	16.708	0.836	$p > 0.2$
Фибриноген	4.740	3.133	4.752	$p < 0.01$
РФМК	8.325	4.165	1.876	$p < 0.01$

Продукты деградации фибрина	0.499	1.720	2.224	p<0.01
антитромбин III	89.5	90.0	0.372	p>0.8
эуглобулизис	266.532	231.978	3.425	p<0.05
XIIa каликреин	12.537	10.718	2.327	p<0.05
Кол-во тромбоц.	280.315	262.314	0.106	p>0.05
Ристомин-агрегация тр-ов	13.348	13.517	0.174	p>0.4
АДФ-агрегация тромбоцитов	9.357	11.515	1.026	p<0.05
эритроциты	4.698	4.807	0.119	p>0.1
гемоглобин	145.215	147.618	0.044	p>0.1
гематокрит	45.502	45.217	0.318	p>0.05
СОЭ	27.812	14.735	2.661	p<0.001
лейкоциты	6.803	6.114	1.433	p<0.1
лимфоциты	24.418	30.524	1.671	p<0.05
Калий	4.392	3.368	2.585	p<0.05
Натрий	143.804	142.908	1.262	p<0.05
сахар	5.715	5.514	0.215	p>0.8
общий белок	74.270	67.110	2.680	p<0.01
% глобулинов	58.315	48.514	6.940	p<0.001
% альбуминов	41.725	51.516	5.975	p<0.001
pCO ₂	38.7	34.6	0.215	p>0.6

pO_2	69	67	0.432	$p>0.7$
HbO_2	89	91	0.315	$p>0.7$
BE	+2.0	+4.0	0.475	$p>0.8$
SB	22	26	0.168	$p>0.7$
pH метабол.	7.40	7.44	0.228	$p>0.5$
pH истинный	7.38	7.40	0.215	$p>0.6$
индекс антитр. резерва плазмы	80.218	89.143	6.576	$p<0.01$

Таким образом, получены достоверные различия показателей после проведения плазмафереза (см.табл.5.2.).

Таблица 5.2.

Значения достоверно различающихся биохимических, реологических и свертологических показателей ($p<0.05$) у больных ОИМ с РПИС, у которых ПФ был эффективен (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
Вязкость плазмы	1.876	1.525
ПППК	1.3506	1.3485
Вязкость крови (скорость сдвига 160 c^{-1})	5.640	4.875
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	3.255	1.672

Общий холестерин	6.375	5.062
ХС ЛПНП	4.022	2.974
ТГ	2.102	1.880
ХС ЛПВП	1.360	1.234
АПТВ	41.662	46.774
Фибриноген	4.740	3.133
РФМК	8.325	4.165
Продукты деградации фибрин-а	0.499	1.720
эглобул.лизис	266.532	231.978
XIIa каликр.ли-с	12.537	10.718
АДФ-агрегация тромбоцитов	9.357	11.515
СОЭ	27.812	14.735
лимфоциты	24.418	30.524
Калий	4.392	3.368
Натрий	143.804	142.908
общий белок	74.270	67.110
% глобулинов	58.315	48.514
% альбуминов	41.725	51.516
индекс антитр. резерва плазмы	80.218	89.143

В таблице 5.3. представлены результаты лабораторных исследований до и после плазмафереза в группе больных ОИМ с РПИС, которой плазмаферез был неэффективен.

Таблица 5.3.

Биохимические, реологические и свертологические показатели у
больных ОИМ с неэффективно проведенным ПФ
(I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
Вязкость плазмы	1.761	1.615	0.286	p<0.5
ПППК	1.3502	1.3498	0.585	p<0.5
Вязкость крови (скорость сдвига 160 с ⁻¹)	5.396	5.394	0.514	p<0.5
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.754	2.648	1.277	p<0.5
Общий холестерин	5.664	4.618	1.418	p<0.05
ХС ЛПНП	3.683	2.711	1.325	p<0.01
ТГ	1.723	1.624	1.215	p<0.5
ХС ЛПВП	1.168	1.169	0.298	p<0.5
АПТВ	43.773	44.015	0.212	p<0.5
ПТИ	17.980	18.120	0.351	p>0.5

ТВ	16.179	16.345	0.836	p>0.2
Фибриноген	3.398	3.392	0.557	p<0.1
РФМК	7.518	7.875	0.537	p<0.1
Продукты деградации фибрин-а	0.457	0.578	0.624	p>0.1
антитромбин III	90.2	90.1	0.544	p>0.6
эритроцит.лизис	231.978	213.215	3.592	p<0.05
XIIa каликр.ли-с	10.817	9.814	1.375	p<0.05
Кол-во тромбоц.	272.918	265.718	1.024	p<0.5
Ристомин-аг-регация тр-ов	13.392	13.875	0.284	p>0.3
АДФ-агрегация тромбоцитов	11.875	11.215	1.055	p<0.05
эритроциты	4.676	4.750	0.109	p>0.1
гемоглобин	145.103	147.315	0.044	p>0.1
гематокрит	43.325	40.911	1.567	p<0.05
СОЭ	24.315	24.102	0.355	p<0.1
лейкоциты	6.315	6.345	1.233	p<0.1
лимфоциты	27.256	29.234	1.471	p<0.05
Калий	4.620	4.125	2.275	p<0.05
Натрий	144.908	146.515	1.362	p<0.05
сахар	5.613	5.450	0.205	p>0.8
общий белок	71.315	68.120	2.380	p<0.05

% глобулинов	51.118	51.125	0.840	p<0.1
% альбуминов	48.914	48.916	0.883	p<0.1
pCO ₂	35.6	34.8	0.315	p>0.6
pO ₂	66	67	0.289	p>0.8
HbO ₂	90	89	0.126	p>0.9
BE	+5.0	+4.0	0.275	p>0.8
SB	24	24	0.175	p>0.6
pH метабол.	7.42	7.40	0.215	p>0.6
pH истинный	7.43	7.56	0.375	p>0.7
индекс антитр. резерва плазмы	90.535	91.5	0.276	p<0.1

Таким образом, в группе больных ОИМ с РПИС с неэффективно проведенной процедурой ПФ получены достоверные различия параметров, представленных в табл.5.4.

Таблица 5.4.

Достоверно различающиеся биохимические, реологические и свертологические показатели (p<0.05) у больных ОИМ с неэффективно проведенным ПФ (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
Общий холестерин	5.664	4.618
ХС ЛПНП	3.683	2.711
эуглобул.лизис	231.978	213.215
XIIa каликр.ли-с	10.817	9.814

АДФ-агрегация тромбоцитов	11.875	11.215
гематокрит	43.325	40.911
лимфоциты	27.256	29.234
Калий	4.620	4.125
Натрий	144.908	146.515
общий белок	71.315	68.120

При сравнении больных с ОИМ, осложненным РПИС, у которых процедура ПФ была эффективна с больными, у которых процедура ПФ была неэффективна установлено, что в группе с эффективно проведенным ПФ после процедуры наблюдается достоверное снижение вязкости плазмы и крови, ПППК, СОЭ, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, фибриногена, РФМК, общего белка и глобулинов, также в этой группе больных наблюдается повышение альбуминов, ИАРП. А в группе больных ОИМ, осложненным РПИС, с неэффективно проведенным плазмаферезом достоверных изменений этих показателей после плазмафереза не наблюдалось. Это свидетельствует о том, что при эффективном проведении ПФ наблюдается снижение интенсивности протекания реакции "острой фазы". Отсутствие выраженных изменений этих показателей в группе больных с неэффективно проведенной процедурой ПФ, возможно свидетельствует об отсутствии реакции организма на развитие ОИМ. Отсутствие реакции "острой фазы" может быть связано либо с попаданием продуктов некроза мышцы в кровь в связи с отсутствием кровотока в

зоне ИМ, либо с отсутствием реакции печени на очаг некроза и воспаления.

5.2. Эффективность проведения ПФ у больных с НС

Биохимические и реологические показатели у группы больных острым коронарным синдромом с НС с эффективно проведенным ПФ представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5.

Значения биохимических, реологических и свертологических показателей у больных острым коронарным синдромом с НС в группе с эффективно проведенным ПФ (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
Вязкость плазмы	1.875	1.715	1.245	p<0.05
ПППК	1.3502	1.3490	1.378	p<0.05
Вязкость крови (скорость сдвига 160 с ⁻¹)	5.725	4.618	4.648	p<0.05
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.887	2.123	4.318	p<0.05
Общий холестерин	7.158	6.382	3.275	p<0.05
ХС ЛПНП	4.82	4.52	0.617	p>0.1
ТГ	2.225	1.580	1.476	p<0.05
ХС ЛПВП	1.318	1.143	1.118	p<0.05

АПТВ	42.218	44.016	0.853	p>0.05
ПТИ	18.435	18.088	0.376	p>0.5
ТВ	16.225	16.370	0.556	p>0.2
Фибриноген	4.950	3.458	4.498	p<0.005
РФМК	6.320	5.480	2.735	p<0.01
Продукты деградации фибрин-а	0.645	0.593	0.238	p>0.5
антитромбин III	90.5	90.3	0.538	p>0.7
эуглобул.лизис	255.537	240.708	0.579	p>0.05
XIIa каликр.ли-с	12.500	10.148	2.419	p<0.05
Кол-во тромбоц.	245.184	240.308	0.617	p>0.05
Ристомин-агрегация тр-ов	13.657	13.712	0.287	p>0.4
АДФ-агрегация тромбоцитов	12.748	12.576	0.215	p>0.5
эритроциты	4.970	4.853	0.112	p>0.1
гемоглобин	148.715	148.528	0.044	p>0.1
гематокрит	46.515	43.615	2.314	p<0.05
СОЭ	18.357	16.418	1.940	p<0.005
лейкоциты	6.445	6.415	1.145	p<0.4
лимфоциты	28.898	29.415	0.535	p>0.5
Калий	4.350	4.570	0.135	p>0.05
Натрий	143.615	144.918	0.115	p>0.5

сахар	5.698	5.523	0.205	p>0.8
общий белок	75.290	72.852	2.348	p<0.05
% глобулинов	58.515	52.415	4.840	p<0.01
% альбуминов	41.518	47.625	2.867	p<0.01
pH метабол.	7.41	7.44	0.276	p>0.8
pH истинный	7.38	7.43	0.356	p>0.7
pCO ₂	37.7	35.2	0.278	p>0.5
pO ₂	68	71	0.495	p>0.6
H _в O ₂	92	95	0.198	p>0.4
BE	+3.0	+4.0	0.196	p>0.8
SB	26	25	0.382	p>0.6
индекс антитр. резерва плазмы	80.715	90.413	4.276	p<0.01

В таблице 5.6. представлены показатели, достоверно отличающиеся до и после ПФ в группе больных с НС, у которых процедура ПФ была клинически эффективна.

Таблица 5.6.

Значения биохимических, реологических и свертологических показателей достоверно ($p < 0.05$) отличающиеся до и после процедуры у больных НС в группе с эффективно проведенным ПФ (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
Вязкость плазмы	1.875	1.715
ПППК	1.3502	1.3490
Вязкость крови (скорость сдвига 160 c^{-1})	5.725	4.618
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.887	2.123
Общий холестерин	7.158	6.382
ТГ	2.225	1.580
ХС ЛПВП	1.318	1.143
Фибриноген	4.950	3.458
РФМК	6.320	5.480
ХIIa каликр.ли-с	12.500	10.148
гематокрит	46.515	43.615
СОЭ	18.357	16.418
общий белок	75.290	72.852
% глобулинов	58.515	52.415
% альбуминов	41.518	47.625

индекс плазмы	антитр. резерва	80.715	90.413
------------------	-----------------	--------	--------

Биохимические, свертологические и реологические показатели у больных с НС в группе с неэффективно проведенным ПФ представлены в табл.5.7.

Таблица 5.7.

Биохимические, свертологические и реологические показатели у больных НС с неэффективно проведенным ПФ
(I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы	Значение критерия Стьюдента	Достоверность различий
Вязкость плазмы	1.715	1.625	0.286	p<0.5
ПППК	1.3498	1.3498	0.454	p<0.5
Вязкость крови (скорость сдвига 160 с ⁻¹)	4.938	4.815	0.514	p<0.5
Агрегация эритроцитов (по Карабанову)	2.149	2.345	1.277	p<0.5
Общий холестерин	6.174	4.615	1.632	p<0.05
ХС ЛПНП	4.170	3.242	1.325	p<0.01
ТГ	1.628	1.524	1.215	p<0.5
ХС ЛПВП	1.164	1.162	0.298	p<0.5
АПТВ	43.116	44.054	0.212	p<0.5

ПТИ	18.088	18.124	0.351	$p>0.5$
ТВ	16.470	16.495	0.836	$p>0.2$
Фибриноген	3.568	2.995	3.682	$p<0.01$
РФМК	3..418	4.872	0.537	$p<0.1$
Продукты деградации фибрин-а	0.590	0.924	0.624	$p>0.1$
антитромбин III	89.8	90.1	0.544	$p>0.6$
эуглобул.лизис	244.718	213.218	3.592	$p<0.05$
XIIa каликр.ли-с	11.218	9.811	1.375	$p<0.05$
Кол-во тромбоц.	241.195	249.315	1.024	$p<0.5$
Ристомин-агрегация тр-ов	13.912	13.822	0.284	$p>0.3$
АДФ-агрегация тромбоцитов	12.486	11.213	1.055	$p<0.05$
эритроциты	4.885	4.750	0.109	$p>0.1$
гемоглобин	149.628	147.315	0.044	$p>0.1$
гематокрит	43.736	42.911	1.567	$p<0.05$
СОЭ	12.146	12.100	0.661	$p<0.1$
лейкоциты	6.288	6.315	1.233	$p<0.1$
лимфоциты	29.987	25.211	1.471	$p<0.05$
Калий	4.618	4.515	2.275	$p<0.05$
Натрий	144.913	141.911	1.362	$p<0.05$
сахар	5.575	5.614	0.205	$p>0.8$

общий белок	72.150	70.250	2.380	p<0.05
% глобулинов	51.432	49.123	6.840	p<0.01
% альбуминов	48.613	50.877	5.883	p<0.01
pCO ₂	34.6	34.5	0.315	p>0.6
pO ₂	69	66	0.289	p>0.8
HvO ₂	94	90	0.126	p>0.9
BE	+4.0	+5.0	0.275	p>0.8
SB	24	28	0.175	p>0.6
pH метабол.	7.42	7.42	0.215	p>0.6
pH истинный	7.44	7.43	0.375	p>0.7
индекс антитр. резерва плазмы	90.816	85.5	0.276	p<0.1

В таблице 5.8 представлены показатели достоверно отличающиеся до и после процедуры в группе больных НС с неэффективно проведенным ПФ.

Таблица 5.8.

Биохимические, свертологические и реологические показатели достоверно отличающиеся (p<0.05) до и после процедуры у больных НС с неэффективно проведенным ПФ (I группа - до ПФ, II - после ПФ)

Измеряемый показатель	Среднее значение для I группы	Среднее значение для II группы
Общий холестерин	6.174	4.615
ХС ЛПНП	4.170	3.242
Фибриноген	3.568	2.995

эуглобул.лизис	244.718	213.218
XIIa каликр.ли-с	11.218	9.811
АДФ-агрегация тромбоцитов	12.486	11.213
гематокрит	43.736	42.911
лимфоциты	29.987	25.211
Калий	4.618	4.515
Натрий	144.913	141.911
общий белок	72.150	70.250
% глобулинов	51.432	49.123
% альбуминов	48.613	50.877

При сравнении больных острым коронарным синдромом с НС у которых процедура ПФ была эффективна с больными, у которых процедура ПФ была неэффективна установлено, что в группе с эффективно проведенным ПФ наблюдается достоверное снижение вязкости плазмы и крови, ПППК, СОЭ, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, ИАРП, фибриногена, РФМК, общего белка, глобулинов, а в группе с неэффективно проведенным плазмаферезом достоверных изменений этих показателей (кроме фибриногена, ОХС, ХСЛПНП и незначительного изменения процентного соотношения альбуминов и глобулинов) не наблюдалось.

Это может быть связано с тем, что в группе больных НС с эффективно проведенной процедурой ПФ имеется более давнее и, возможно, более выраженное атеросклеротическое поражение артерий (в том числе мультифокальный атеросклероз), чем в группе больных НС

с неэффективно проведенным ПФ (см.гл.4.2.). Измененные атеросклерозом стенки артерий вырабатывают цитокины, под воздействием которых печень увеличивает выработку белков "острой фазы" (фибриногена, α_{1-2} глобулинов, апо-а, С-реактивного белка и т.д.), что ухудшает коагулогические и текучие свойства крови (см.Титова В.Н.[132, 133]). У больных НС с неэффективным ПФ выраженных изменений свойств крови до ПФ не наблюдалось.

5.3. Биофизические методы исследования плазмы крови, как маркер эффективности проведения ПФ

Были исследованы закристаллизованные образцы плазмы крови у больных острым коронарным синдромом до ПФ и после ПФ. Мы выявили признаки, достоверно отличающиеся в группах больных с эффективно проведенным и неэффективно проведенным плазмаферезом.

При проведении эффективного ПФ больным ОИМ, осложненным РПИС, наблюдается увеличение суммарной площади текстур, при этом количество текстур достоверно не увеличивается (табл.5.9).

Таблица 5.9.

Показатели текстурного анализа в группе больных ОИМ осложненным РПИС с эффективно проведенным ПФ

Параметр	до ПФ	после ПФ	Достоверность
Кол-во текстур	328.375±40.378	684.255±36.115	<0.05
Суммарная площадь	742516.354±89156.148	1204356.648±259578.375	<0.05

В группе больных ОИМ, осложненном РПИС, с отсутствием эффекта от процедуры ПФ, достоверных изменений кол-ва текстур и их площади не наблюдается (табл. 5.10).

Таблица 5.10

Показатели текстурного анализа в группе больных ОИМ осложненном РПИС с неэффективно проведенной процедурой ПФ

Параметр	до ПФ	после ПФ	Достоверность
Кол-во текстур	595.376±48.458	579.415±38.175	>0.05
Суммарная площадь	1005746.875±300518.144	1009815.325±317546.137	>0.05

Сходные изменения при текстурном анализе наблюдались в группах больных с НС.

В группе больных НС с эффективно проведенной процедурой ПФ наблюдалось увеличение числа и площади текстур после проведения процедуры ПФ (табл.5.11).

Таблица 5.11.

Показатели текстурного анализа в группе больных острым коронарным синдромом с НС с эффективно проведенным ПФ

Параметр	до ПФ	после ПФ	Достоверность
Кол-во текстур	363.455±45.648	420.715±86.549	>0.05
Суммарная площадь	720314.788±119347.359	1351637.896±23509.326	<0.05

В группе больных НС, в которой проведение ПФ было неэффективно, изменений текстурных параметров не наблюдалось (табл.5.12).

Таблица 5.12.

Показатели текстурного анализа в группе больных НС с неэффективно проведенной процедурой ПФ

Параметр	до ПФ	после ПФ	Достоверность
Кол-во текстур	560.905±85.542	595.977±56.575	>0.05
Суммарная площадь	1221437.875±242507.375	1321237.878±222618.438	>0.05

Полученные данные (увеличение текстурообразования при эффективном плазмаферезе и отсутствие изменений параметров текстурообразования при неэффективном ПФ) можно объяснить значительным снижением концентрации высокомолекулярных субстанций плазмы крови после эффективно проведенного ПФ и отсутствием подобного снижения при неэффективно проведенном ПФ (крупномолекулярные белковые вещества угнетают процессы кристаллизации плазмы).

Другим биофизическим параметром, отслеживающим изменение концентрации высокомолекулярных соединений в плазме крови, является ее показатель преломления.

У больных ОИМ, осложненным РПИС, в группе с эффективно проведенным ПФ, наблюдалось не только достоверное увеличение ПППК в первые 5 суток заболевания (рис.4.1.), но и достоверное снижение ПППК вместе с другими интегральными реологическими

показателями крови и с концентрацией крупномолекулярных веществ плазмы крови после проведенного ПФ (см.табл.5.1 и 5.2).

У больных ОИМ, осложненным РПИС, с неэффективно проведенной процедурой ПФ, достоверной динамики ПППК не наблюдалось как в первые 5 суток болезни (рис.4.1.), так и после проведения ПФ. Достоверных изменений других интегральных реологических показателей крови и концентрации крупномолекулярных веществ плазмы крови после проведения процедуры ПФ также не происходило (см.табл.5.3 и 5.4.).

У больных НС динамики ПППК в течение первых 5-ти суток нахождения в стационаре не наблюдалось, однако исходный уровень ПППК в группе больных НС с эффективно проведенным ПФ был значительно выше, чем ПППК в группе больных НС с неэффективно проведенным ПФ (рис.4.2.).

В группе больных НС с эффективно проведенным ПФ наблюдалось достоверное снижение ПППК, других интегральных реологических показателей крови и концентрации крупномолекулярных веществ плазмы крови после проведения ПФ (табл.5.5. и 5.6.). У больных НС с неэффективно проведенной процедурой ПФ динамики этих показателей не наблюдалось (табл.5.7 и 5.8).

5.4. Резюме

Подытоживая сказанное следует отметить, что клиническая эффективность проведенного ПФ у больных с острым коронарным синдромом связана с нормализацией реологических, свертологических, биохимических и биофизических показателей.

При эффективном применении ПФ, как у больных ОИМ, осложненном РПИС, так и у больных НС, наблюдается уменьшение гиперкоагуляции крови, увеличение ее текучести и уменьшение концентрации крупномолекулярных соединений плазмы крови (в том числе белков “острой фазы”). Кроме того, после эффективно проведенного ПФ наблюдается увеличение текстурообразования плазмы крови, в то время как при неэффективно проведенном ПФ значительных изменений вышеназванных параметров крови не происходит.

Заключение

Острый коронарный синдром, под которым мы понимаем нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда характеризуется рядом клинических симптомов и лабораторных показателей, связанных с нарушением гомеостаза и реологических свойств крови, влияющих на его течение. Увеличение вязкости крови и ее свертывания у больных острой коронарной патологией приводит к ухудшению микроциркуляции, развитию ДВС-синдрома, повышению общего периферического сопротивления, что усугубляет сердечную и коронарную недостаточность.

Большое распространение в последние годы получила коррекция нарушения реологических и свертологических свойств крови методом плазмафереза, который способствует удалению из организма вместе с плазмой некротических и ишемических токсинов, миокардиодепрессантного фактора, холестерина и липопротеидов, иммунных комплексов и продуктов распада тканей. Кроме того плазмаферез, как показывают исследования Шарандака А.П. с соавт. [142, 143] повышает чувствительность к медикаментозной терапии.

Эффективность применения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом по данным Люсова В.А. [83, 85] составляет 75%, в 25% случаев стабилизации течения стенокардии не наблюдается, или, более того отмечается ухудшение клинического течения болезни. В связи с этим возникает необходимость разработки критериев, позволяющих производить превентивную оценку эффективности плазмафереза у больных острым коронарным синдромом и, тем самым, прогнозировать его результаты, что и послужило основанием постановки настоящей работы, целью которой явилось:

Разработать критерии отбора больных ОКС на процедуру ПФ и повысить его эффективность на основании углубленного исследования показателей жидкостного гомеостаза .

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить характер изменений некоторых показателей жидкостного гомеостаза в период протекания "острофазной реакции" у больных ОКС.

2. Разработать критерии отбора больных ОКС на ПФ, определить маркеры и их прогностическую ценность.

3. Изучить влияние ПФ на показатели жидкостного гомеостаза, текучие и биофизические свойства крови.

4. Оценить эффективность применения ПФ у больных ОКС и уточнить показания и противопоказания к нему.

В наше исследование были включены больные острым коронарным синдромом. Одна группа обследуемых состояла из больных ОИМ, осложненным РПИС (124 человека), в возрасте от 34 до 76 лет. В группу входило 112 мужчин (90.3%) и 12 женщин (0.7%). Все пациенты в этой группе поступили в первые 8 часов от начала заболевания. Началом заболевания считали возникновение наиболее интенсивного болевого приступа. Диагноз крупноочагового ОИМ ставили на основании критериев ВОЗ.

У 110 больных (88.7%) ИМ был первичным, у 14 (11.3%) - повторным. В 45.2% (56 человек) заболевание ОИМ осложнилось развитием ОСН II степени, в 12.9% (16 человек) - ОСН III степени, в 29% (36 человек) развитие ОИМ осложнилось нарушением ритма и

проводимости и в 100% (124 человека) развитием ранней постинфарктной стенокардии.

У 17.7% (22 человека) больных в анамнезе имелся сопутствующий диагноз - атеросклероз сосудов нижних конечностей, у 9.7% (12 человек) - ишемический инсульт головного мозга, у 6 человек (4.8%) - инсулино-независимый сахарный диабет и у 74 больных (59.7%) - гипертоническая болезнь II - III стадии.

Другую группу обследуемых больных составляли больные НС (76 человек). Из них 72 мужчины (94.7%) и 4 женщины (5.3%). В группу вошли больные от 32 до 75 лет.

Все больные поступили в клинику с подозрением на ОИМ, однако в процессе обследования больных (на основании вышеизложенных критериев ВОЗ) диагноз ОИМ был снят и диагностирована НС.

В анамнезе у 18 человек (23.7%) имелся сопутствующий диагноз атеросклероза сосудов нижних конечностей, у 8 человек (10.5%) - ишемический инсульт сосудов головного мозга, у 10 человек (13.1%) - инсулино-независимый сахарный диабет и у 48 человек (63.2%) - гипертоническая болезнь II - III стадии.

У всех больных в первые 7 суток рецидивировали частые (до 25-30 раз в день) ангинозные приступы, несмотря на применение медикаментозной терапии (гепарин, аспирин, β -блокаторы, нитраты). На 8-9 сутки в связи с неэффективностью медикаментозной терапии проводилось три процедуры фильтрационного плазмафереза на аппарате фирмы "Baxter" Autopheresis C-200 вено-венозным методом с обменом 100-120% объема циркулирующей плазмы на реополиглюкин.

У всех больных проводились клинико-биохимические исследования, оценивались показатели гемостаза, реологии крови и

биофизические параметры. Исследования проводились до начала плазмафереза и через трое суток после окончания курса процедур. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета "Квазар" на IBM-AT-486.

По результатам проведенного плазмафереза каждая группа больных (больные с ОИМ, осложненным РПИС, и больные с НС) была разделена по клиническим критериям на две группы: пациенты, имеющие положительный клинический эффект от проведенной процедуры и пациенты не имеющие положительного эффекта, либо обнаружившие отрицательные клинические изменения в результате проведенного плазмафереза.

Плазмаферез считался эффективным если:

1. Прекращались приступы стенокардии или их количество уменьшалось не менее чем в 2 раза;

2. У больного отпадала необходимость в применении нитроглицерина или сокращалось количество приема таблеток нитроглицерина не менее чем в 2 раза;

3. Наблюдалось уменьшение продолжительности приступов стенокардии.

4. Исчезали приступы стенокардии покоя.

Известно, что различные варианты ОКС имеют свои закономерности протекания "острофазной реакции", которая проявляется повышением в крови ряда веществ белковой природы. В поисках интегрального показателя "острофазной реакции" нами установлено, что значение биофизического параметра - ПППК коррелирует с такими биохимическими параметрами как фибриноген, РФМК, общим белком, альбуминами, глобулинами,

ИАРП; агрегацией эритроцитов и ВП. При этом получена обратная корреляция ПППК с ИАРП, что может быть связано с блокадой антитромбина III белками "острой фазы" и снижением его активности.

Мы провели исследование ПППК с 1-го по 5-е сутки развития заболевания.

Нами установлено, что в группе больных острым коронарным синдромом с ОИМ наблюдалось значительное увеличение ПППК с 1-ого по 5-ые сутки заболевания (изменения составляли не менее, чем $5 \cdot 10^{-4}$), однако у 20% больных динамики ПППК не было. В группе больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией изменение ПППК с 1-ого по 5-ые сутки заболевания практически не наблюдалось. Таким образом динамика значения ПППК может служить маркером протекания реакции "острой фазы" при инфаркте миокарда. Отсутствие изменений ПППК у больных ОИМ может объясняться отсутствием реакции организма на очаг некроза и воспаления, непопаданием продуктов некроза в кровоток или нарушением функции печени.

Мы наблюдали группу больных, у которых не было реакции "острой фазы" на ОИМ, не было динамики показателя преломления плазмы крови и вязкости крови, а уровень фибриногена, РФМК и α_{1-2} , глобулинов был повышен еще до развития ИМ. У этих больных наблюдался исходно высокий уровень ПППК и вязкости плазмы крови. В анамнезе у этой группы больных обычно имелись данные о мультифокальном атеросклеротическом процессе (атеросклероз сосудов нижних конечностей, головного мозга и коронарных сосудов) и

наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые вызывают повышение уровня этих белков в плазме.

В результате анализа данных установлено, что у больных ОИМ на 7-е сутки заболевания достоверно выше фибриноген ($p<0.05$), РФМК ($p<0.01$), больше количество тромбоцитов ($p<0.05$), выше агрегация тромбоцитов ($p<0.02$) и выше СОЭ ($p<0.001$), чем у больных с НС. Кроме того, у больных ОИМ наблюдалось меньшее количество эритроцитов ($p<0.05$), уровень гемоглобина ($p<0.05$) и количество лимфоцитов ($p<0.05$), недостоверно выше была концентрация фракции глобулинов и ниже содержание фракции альбуминов.

Оценка текстурных особенностей закристаллизованных образцов плазмы крови свидетельствует о том, что размеры наблюдаемых текстур отражают тяжесть заболевания. Обращает на себя внимание достоверные различия текстур у больных ОИМ и у больных нестабильной стенокардией. Так у больных острым коронарным синдромом с НС наблюдаются крупные дендритные кристаллы, а в группе больных острым коронарным синдромом с ОИМ наблюдаются мелкие дендриты и сферолиты.

При ретроспективном анализе исходных (до ПФ) клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей крови у больных ОКС с эффективным и неэффективным ПФ установлено, что при проведении плазмафереза больным с ОИМ, осложненным РПИС, давность атеросклеротического процесса значения не имеет, тогда как у больных с НС эффективность проведения плазмафереза тесно связана с давностью развития атеросклеротического процесса в организме.

Полученные данные могут объясняться тем, что при развитии ОИМ, осложненного РПИС, эффективность проведения плазмафереза

определяется напряженностью реакции "острой фазы" и зависит от уровня белков "острой фазы", которые вырабатываются в большом количестве при развитии некроза миокарда, что сопровождается ухудшением текучих свойств крови. Следовательно, при отборе больных ОИМ с РПИС на процедуру ПФ может иметь значение размер некроза, развившегося при ОИМ.

В группе больных с НС эффективность проведения плазмафереза коррелирует с давностью проявления атеросклероза, сопровождающегося выработкой цитокинов, которая сопровождает его развитие. Так у больных с эффективно проведенным ПФ она составила 10.3 года, а у больных с неэффективным ПФ - 2.4 года (различия достоверны, $p < 0.01$). А увеличение содержания цитокинов, как правило, приводит к повышению содержания фибриногена, РФМК, α_{1-2} глобулинов в плазме и ухудшению текучих свойств крови.

Нами показано, что при ОИМ, осложненном РПИС и при НС исходные (до ПФ) интегральные показатели реологических свойств (таких как вязкость крови, вязкость плазмы, степень агрегации эритроцитов) в группах больных с улучшением после ПФ были значительно выше, чем в группе больных без улучшения. У пациентов с улучшением после ПФ, исходно определялось более высокое содержание в крови общего белка, фракции глобулинов, фибриногена, РФМК, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и более длительное время эуглобулинового и XIIa-калликриин-кининового лизисов. Достоверных различий других определяемых биохимических и коагулологических показателей, а также параметров кислотно-щелочного равновесия в представленных группах выявлено не было.

При исследовании исходных (до ПФ) биофизических параметров крови у больных ОКС было установлено, что, если при развитии ОИМ, осложненного РПИС, наблюдается достоверное увеличение ПППК в первые 5 суток заболевания, то таким больным процедура ПФ будет эффективна, если же достоверных изменений ПППК не отмечается, то плазмаферез, скорее всего, ожидаемого эффекта не принесет.

Наблюдаемые зависимости могут быть объяснены с позиции интенсивности протекания "острофазного" процесса. Нарастание белков "острой фазы" приводит к увеличению ПППК и к увеличению вязкости плазмы и крови, что при наличии стенозов коронарных сосудов или незавершенного коронаротромбоза может привести к развитию или обострению РПИС. Проведение ПФ у этой группы больных приведет к снижению концентрации высокомолекулярных соединений плазмы крови, изменению ее вязкости и улучшению текучести крови по коронарным сосудам.

В группе больных ОИМ, осложненном РПИС, без динамики ПППК: развитие "острофазной реакции" не происходит, а следовательно не происходит и уменьшение интенсивности реакции "острой фазы" после ПФ. В ходе исследования было установлено, что у больных с НС изменения ПППК не наблюдаются и эффективность ПФ не зависит от его динамики. Однако исходный уровень этого показателя был достоверно выше в группе больных с эффективно проведенным ПФ. Последнее может быть связано с тем, что при НС уровень фибриногена, РФМК, α_{1-2} -глобулинов в основном зависит от распространенности и давности атеросклеротического процесса, а не от выраженности островоспалительной реакции.

Кроме использования ПППК, с целью разработки дополнительного маркера эффективности ПФ, мы исследовали способность плазмы крови к структурообразованию при кристаллизации.

Достоверно установлено, что при ОИМ, осложненном РПИС и НС ПФ эффективен в группе больных у которых плазма крови обладает меньшей способностью к текстурообразованию (меньше количество текстур и меньше суммарная площадь), что мы объясняем наличием в крови у этих больных большей концентрации высокомолекулярных соединений (так называемых белков "острой фазы"), которые подавляют процессы текстурообразования плазмы крови.

Представляет интерес исследование механизмов достижения эффекта (или его недостижения) в исследуемых группах больных и сопоставления лабораторных изменений крови больных после проведения ПФ.

При сравнении больных с ОИМ, осложненным РПИС, у которых процедура ПФ была эффективна с больными, у которых процедура ПФ была неэффективна установлено, что в группе с эффективно проведенным ПФ после процедуры наблюдается достоверное снижение вязкости плазмы и крови, ПППК, СОЭ, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, фибриногена, РФМК, общего белка и глобулинов, также в этой группе больных наблюдается повышение альбуминов, ИАРП. А в группе больных ОИМ, осложненным РПИС, с неэффективно проведенным плазмаферезом достоверных изменений этих показателей после плазмафереза не наблюдалось. Это свидетельствует о том, что при эффективном проведении ПФ наблюдается снижение интенсивности протекания реакции "острой фазы". Отсутствие

выраженных изменений этих показателей в группе больных с неэффективно проведенной процедурой ПФ, возможно свидетельствует об отсутствии реакции организма на развитие ОИМ.

При сравнении больных острым коронарным синдромом с НС у которых процедура ПФ была эффективна с больными, у которых процедура ПФ была неэффективна установлено, что в группе с эффективно проведенным ПФ наблюдается достоверное снижение вязкости плазмы и крови, ПППК, СОЭ, агрегации эритроцитов и тромбоцитов, ИАРП, фибриногена, РФМК, общего белка, глобулинов, а в группе с неэффективно проведенным плазмаферезом достоверных изменений этих показателей (кроме фибриногена, ОХС, ХСЛПНП и незначительного изменения процентного соотношения альбуминов и глобулинов) не наблюдалось.

Можно предположить, что в группе больных НС с эффективно проведенной процедурой ПФ имеется анамнестически более давнее и, возможно, более выраженное атеросклеротическое поражение артерий (в том числе мультифокальный атеросклероз), чего не наблюдается в группе больных НС с неэффективно проведенным ПФ. Измененные атеросклерозом стенки артерий вырабатывают цитокины, под воздействием которых печень увеличивает выработку белков "острой фазы" (фибриногена, α_{1-2} глобулинов, апо-а, С-реактивного белка и т.д.), что ухудшает коагулогические и текучие свойства крови. У больных НС с неэффективным ПФ выраженных изменений свойств крови до ПФ не наблюдалось.

Были исследованы закристаллизованные образцы плазмы крови у больных острым коронарным синдромом до ПФ и после ПФ. Мы выявили признаки, достоверно отличающиеся в группах больных с

эффективно проведенным и неэффективно проведенным плазмаферезом.

Полученные данные (увеличение текстурообразования при эффективном плазмаферезе и отсутствие изменений параметров текстурообразования при неэффективном ПФ) можно объяснить значительным снижением концентрации высокомолекулярных субстанций плазмы крови после эффективно проведенного ПФ и отсутствием подобного снижения при неэффективно проведенном ПФ (крупномолекулярные белковые вещества угнетают процессы кристаллизации плазмы).

Почему же при неэффективно проведенном ПФ, несмотря на замену 100-120% ОЦП на реополиглокин, не происходит снижение как концентрации крупномолекулярных веществ плазмы, так и ее интегральных реологических, коагулогических и биофизических показателей?

Известно, что концентрация ряда крупномолекулярных субстанций плазмы (в том числе фибриногена) генетически детерминирована [173, 179, 188]. Однако, у больных ОКС с эффективно проведенным ПФ исходный уровень крупномолекулярных веществ плазмы значительно выше, чем у больных с отсутствием эффекта от ПФ. Вероятно, у больных с эффективно проведенным ПФ, наблюдается повышение концентрации крупномолекулярных веществ плазмы по сравнению с генетически детерминированным уровнем в связи с развитием реакции "острой фазы" при ОИМ, или с постепенным нарастанием уровня белков "острой фазы" при НС.

Проведение ПФ в этом случае приводит к снижению концентрации крупномолекулярных соединений (возможно до генетически

запрограммированных значений) и к нормализации текучих и коагулологических свойств крови.

Применение ПФ у больных с отсутствием повышения крупномолекулярных соединений от генетически запрограммированных значений, не приводит к изменению концентрации этих соединений в плазме в связи с быстрым восстановлением их содержания в плазме печени.

Полученные нами данные перекликаются с данными [178], которые показали быстрое восстановление концентрации основных белков плазмы после проведения долгосрочного ПФ у здоровых добровольцев.

Таким образом, у больных ОКС с нарушенными текучими, коагулологическими свойствами крови и повышенной концентрацией крупномолекулярных соединений, нормализация свойств крови после ПФ приводит к уменьшению тяжести РПИС и НС.

Применение ПФ у больных ОКС без нарушенных реологических, коагулологических свойств крови и концентрации крупномолекулярных соединений не изменяет вышеназванные параметры крови и не приводит к уменьшению тяжести РПИС и НС. Видимо, в генезе стенокардии у этой группы больных основное значение имеет выраженный стеноз коронарных сосудов, а не нарушенные свойства крови.

Выводы

1. ПППК и вязкость плазмы коррелируют с концентрационными характеристиками высокомолекулярных соединений, которые участвуют в реакции "острой фазы" при ОИМ, а динамика значений ПППК и вязкости плазмы, в первые 5 суток болезни, могут служить

маркерами интенсивности протекания реакции "острой фазы" при ОИМ. ПППК в 80% случаев изменяется не менее, чем на $5 \cdot 10^{-4}$. Отсутствие динамики ПППК свидетельствует об отсутствии протекания реакции "острой фазы" (20% больных ОИМ). У больных НС динамики ПППК не наблюдается, но величина ПППК может отражать степень нарушения биохимических, реологических и коагулогических показателей. Причем, у больных ОИМ с нарастанием ПППК в первые 5 суток болезни и больных НС с высокими значениями ПППК проведение ПФ даст положительный клинический результат.

2. Статистическая обработка биохимических, реологических и свертологических показателей указывает на то, что плазмаферез эффективен как в группе больных с ОИМ, осложненным РПИС, так и в группе больных с НС, если исходные интегральные показатели реологических, коагулогических свойств крови и биохимические показатели (общий белок, фракции глобулинов, фибриноген, РФМК, ОХС, ХС ЛПНП и ТГ) значительно превышают норму. В противном случае проведение ПФ неэффективно.

3. Эффективное применение ПФ, как у больных ОИМ, осложненным РПИС, так и у больных НС, сопровождается уменьшением гиперкоагуляции крови, увеличением ее текучести и уменьшением концентрации крупномолекулярных соединений плазмы (в том числе белков "острой фазы").

При неэффективном проведении ПФ изменений коагулогических, реологических и биохимических параметров крови не происходит.

Исследование текстурных особенностей закристаллизованных образцов плазмы крови свидетельствует о том, что размеры наблюдаемых текстур отражают тяжесть заболевания. Показано, что

при исходно низком текстурообразовании плазмы крови проведение ПФ эффективно. Как у больных ОИМ, осложненным РПИС, так и у больных НС, после эффективно проведенного ПФ наблюдается увеличение текстурообразования плазмы крови. У больных ОКС при неэффективно проведенном ПФ достоверных изменений параметров текстурообразования не наблюдается.

4. Эффективность ПФ у больных ОКС при соблюдении и учете критериев отбора больных составляет 95%.

Методические рекомендации

При отборе больных с острым коронарным синдромом на процедуру ПФ мы рекомендуем обращать внимание на следующие параметры:

1. Длительные анамнестические проявления атеросклероза и инструментально подтвержденный распространенный (мультифокальный) атеросклероз предполагают нарушения текучих и коагулологических свойств крови и свидетельствует в пользу высокой эффективности проведения ПФ.

2. Данные биохимии крови: в первую очередь следует обращать внимание на определение концентрации белков "острой фазы". Чем выше их концентрация в крови больных острым коронарным синдромом, тем больше будет эффективность от проведенного ПФ. Большое значение для отбора больных на ПФ имеют также показатели уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ.

3. Данные гемостаза: ПФ будет эффективен если наблюдается уменьшение АПТВ, замедление зуглобулинового и калликриин-

кининового лизиса, снижение ИАРП и повышение степени индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов.

4. Данные реологии крови - показаниями к применению ПФ является высокая вязкость плазмы и крови, большая степень агрегации эритроцитов.

5. Биофизические параметры: ПППК и кристаллизация. ПФ будет эффективен если наблюдается повышенное значение ПППК у больных острым коронарным синдромом и динамика ПППК у больных ОИМ в первые пять суток заболевания. При исследовании закристаллизованных образцов плазмы крови следует обратить внимание на то, что при подавленной кристаллизации ПФ будет эффективен как в группе больных острым коронарным синдромом с ОИМ, осложненном РПИС, так и в группе больных с НС.

6. Для ОИМ динамика ПППК с 1 по 5 сутки. Наличие динамики ПППК свидетельствует о развитии "острофазной реакции". При этом ПФ будет эффективен. Если "острофазной реакции" нет, то эффективность проведения процедуры ПФ зависит от свойств крови до начала развития ОИМ, в оценке чего может помочь давность атеросклеротического процесса, лабораторные и инструментальные данные, имеющиеся у больного до развития ОИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.А., Кузнецов А.Н., Люсов В.А. Сочетанное использование плазмо и энтеросорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда. // Терапевтический архив. - 1995, - №6. - С.11-14.
2. Абдуллаев А.А., Хачумова К.Г., Люсов В.А. Влияние плазмафереза в сочетании с медикаментозной терапией на течение острого периода инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1994, - №11. - С.11-15.
3. Абдуллаев А.А., Хачумова К.Г. Лечебный плазмаферез при инфаркте миокарда. // Кардиология. - 1994, - №6. - С.149-152.
4. Аверков О.В., Качалков Д.В., Грацианский Н.А. и др. Нестабильная стенокардия: связь данных обследования при поступлении с исходами в период госпитализации. Значение показателей гемостаза. // Кардиология. - 1994, - №7. - С.11-20.
5. Адашев В.Н., Кривоzubов Е.Ф., Господаренко А.Л. и др. Использование лечебного плазмафереза в коррекции нарушений липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.109.
6. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Сергеева Е.Г. и др. Функциональное состояние тромбоцитов и маркеры повреждения сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца при сенсibilизации к апопротеин - В - содержащим липопротеидам. // Кардиология. - 1994, - №7. - С.32-34.

7. Антонов В.Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. М. 1982. 340 с.
8. Аронов Д.М., Васильева Е.Ю., Зыкова В.П. и др. Влияние низкомолекулярного гепарина (сулодексида) на показатели гемостаза у больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология. - 1994, - №7. - С.21-27.
9. Бажакон А.Н., Голубева Л.В., Трусов В.В. Влияние гемосорбции и плазмафереза на кинетику фибриногена - 125J у больных ревматоидным артритом. // Терапевтический архив. - 1995, - №6. - С.50-52.
10. Балуда М.В. Индуцированные гепарином тромбоцитопении, артериальные и венозные тромбозы - осложнения гепаринотерапии. // Терапевтический архив. - 1996, - №12. - С.19-22.
11. Балуда М.В., Деяков И.И. Факторы риска возникновения и профилактики венозных тромбозов у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом головного мозга. // Кардиология. - 1996, - №5. - С.63-66.
12. Баринов В.Г., Забелин И.В., Соловьев В.В. Определение вязкости цельной крови с помощью ротационного визкозиметра у больных острым инфарктом миокарда. // Лабораторное дело. - 1991, - №4. - С.25-27.
13. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина. 1988, - 300 с.
14. Бацанов С.С. Структурная рефрактометрия. М., 1976.
15. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1986, - №6. - С.115-118.

16. Белоусов Ю.Б., Шишкин А.В., Панченко Е.П. Фибронектин и его клиническое значение. // Кардиология. - 1987, - №1. - С.100-105.
17. Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Соболев К.Э. и др. Изменения уровня тканевого активатора плазминогена и его активности у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1995, - №3. - С.9-11.
18. Беспалько И.А., Васильева Е.Ю., Варламова Н.А. и др. Взаимосвязь между уровнями тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранта в норме и у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1996, - №5. - С.27-29.
19. Болис А., Хоффман Л.А. Мембраны и болезнь. М. 1980. 227с.
20. Борисюк М.В., Зинчук В.В. Методы исследования и клиническое значение деформируемости эритроцитов. // Здравоохранение Беларуси. - 1989, - №7. - С.18-21.
21. Богоявленкий В.Ф., Курашов М.И., Милославский Я.М. Микроциркуляция и реологические свойства крови при атеросклерозе. // Врачебное дело. - 1981, - №8. - С.26-29.
22. Борщевская М.В., Морозов В.Н. Применение изовелемической гемодилюции у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. // Кардиология. - 1988, - №5. - С.107-108.
23. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Применение гепаринокриофракционирования плазменных белков для очистки плазмы крови при проведении селективного плазмафереза. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.29.

24. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Фибронектинокомплексный синдром. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.30.
25. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Косырев А.Б. и др. Фильтруемость эритроцитов у больных острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1990, - №4. - С.41-43.
26. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.В. Плазмаферез в клинической практике. // Терапевтический архив. - 1984, - №6. - С.3-9.
27. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Яхлика Е.И. Нерешенные проблемы плазмофереза. // Терапевтический архив. - 1994, - №1. - С.4-8.
28. Гаврилов О.К. Гравитационная хирургия крови. // М. Медицина. - 1985. - 65 с.
29. Гаврилов О.К. Гравитационная хирургическая коррекция агрегатного состояния крови при ишемической болезни сердца. // Клиническая медицина. - 1989, - №10. С.8-12.
30. Гаврилов О.К., Климович Л.Г., Добашина А.Н. и др. Оценка противотромботического эффекта афереза плазмы и тромбоцитов в комплексной терапии больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология. - 1988, - №5. - С.60-64.
31. Гаврилов О.К., Лекохмаер С.С., Магомедов Н.Г. и др. Содержание фибронектина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и возможности его коррекции экстракорпоральными методами. // Кардиология. - 1995, - №1. - С.18-20.
32. Гаврилов О.К., Новоженова Т.В., Лекохмаер С.С. и др. Прогностическая значимость изменений уровня естественных антител к

тромбину у больных стенокардией. // Клиническая медицина. - 1992, - №1. - С.23-26.

33. Галин П.Ю., Коц Я.И. Нарушение реологических свойств крови у больных с хронической сердечной недостаточностью и их коррекция ибупрофеном. // Кардиология. - 1994, - №12. - С.18-20.

34. Головин Г.В., Дуткевич И.Г., Шапкин А.Г. и др. Реологические свойства крови и их значение в трансфузиологической практике. // Вестник хирургии. - 1985, - №2. - С.142-146.

35. Головин Г.В., Дуткевич И.Г., Шапкин А.Г. и др. Возможности коррекции реологических свойств крови в хирургии. // Вестник хирургии. - 1986, - №8. - С.141-143.

36. Гончий И.И. Влияние плазмафереза и простенона на состав фосфоинозитидов и функциональную активность форменных элементов крови у больных со стенокардией. // Кардиология. - 1996, - №8. - С.17-20.

37. Грачев С.П., Орлов М.В., Лекохмаер С.С. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики и метаболизма миокарда под воздействием плазмафереза у больных острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1988, - №5. - С.46-50.

38. Грачев С.П., Трофимов В.К., Сватов И.С. Плазмаферез в комплексном лечении больных острым осложненным инфарктом миокарда. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1993. - С.70-73.

39. Григорьянц Р.А., Фирсов Н.Н., Гаилдин В.С. Реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1978, - №8. - С.114-117.

40. Гришук А.И., Ангелуца П.А. Свертывающая и фибринолитическая активность эритроцитов при различном течении острого периода инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1987, - №2. - С.89-91.
41. Громов М.И. Применение плазмафереза в хирургии. // Вестник хирургии. - 1989, - №1. - С.134-138.
42. Гусейнов Ч.С., Хундадзе С.Ш., Лагутина Н.Я. Фибриноген: физиология, биохимия, патология и клиническое применение. - Тбилиси: Саабчота Сакартвелло, 1975, - 300 с.
43. Данильченко А.Р., Благосклонная Я.В., Мамедов Р. Изучение типа липидемии и агрегатных свойств крови у больных декомпенсированным сахарным диабетом. // Здравоохранение Туркменистана. - 1985, - №7. - С.33-36.
44. Добашина А.Н., Смирнов В.В., Гаврилов А.О. и др. Применение плазма и тромбоцитофереза у больных со стенокардией. // Кардиология. - 1986, - №10. - С.45-49.
45. Добровольский А.Б., Панченко Е.П., Карпов Ю.А. Роль компонентов фибринолиза в атеротромбогенезе. // Кардиология. - 1996, - №5. - С.35-37.
46. Дудаев В.А., Евдокимов В.В. Вязкость крови у больных ишемической болезнью сердца с разными типами гиперлиппротеидемий. // Кардиология. - 1977, - №6. - С.79-82.
47. Дудаев В.А., Парфенов А.С., Горховская Т.И. и др. Влияние нарушений липидного обмена на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1983, - №3. - С.41-43.

48. Захарова Г.Н., Клячкин М.Л., Марченко В.Б. и др. Плазмаферез в лечении ангиологических больных // Вестник хирургии. - 1989, - №4. - С.80-84.

49. Захарченко В.Н. Коллоидная химия. - М.: Высшая школа, 1989, - 145 с.

50. Задионченко В.С., Беспрозванный А.Б., Джакалия П.К. и др. Влияние лечебного плазмафереза на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. // Советская медицина. - 1991, - №10. - С.3-6.

51. Задионченко В.С., Богатырева К.М., Кузнецова В.И. и др. Возможность лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и реологии крови у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - №5, - 1996. - С.22-26.

52. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. - М.: Медицина, 1987, - 300 с.

53. Иоффе Б.В. Рефрактометрические методы в химии. Л., 1983. 256 с.

54. Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. и др. Коагулогические факторы, связанные с развитием повторного инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1994, - №2. - С.118-121.

55. Каган-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. и др. Коагулогические особенности у больных инфарктом миокарда при раннем спонтанном и медикаментозном восстановлении коронарного кровотока. // Кардиология. - 1994, - №11. - С.4-10.

56. Ким И.С., Ананченко В.Г., Кузнецов С.В. и др. Лечение больных гипертонической болезнью с использованием плазмафереза. // Клиническая медицина. - 1989, - №7. - С.40-42.

57. Кириченко Л.Л., Порунова А.К., Смирнов В.Р. и др. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца при лечении плазмаферезом. // Кардиология. - 1989, - №12. - С.85-89.

58. Кириченко Л.Л., Радзевич Э.А., Коняхин А.Ю. Прогностическое значение исходного состояния агрегации тромбоцитов и вязкости крови при проведении гравитационного плазмафереза у больных со стенокардией. Кардиология. - 1993, - №2. - С.53-56.

59. Клячкин М.Л., Марченко В.Б. Ближайшие и отдаленные результаты применения плазмафереза при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. // Кардиология. - 1990, - №8. - С.7-10.

60. Клячкин М.Л., Осипова О.В., Марченко В.Б. и др. Механизмы положительного клинического эффекта плазмафереза при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. // Кардиология. - 1992, - №2. - С.68-72.

61. Коваленко В.М., Шункова Е.И., Гольдберг Г.А. и др. Свертывающая, противосвертывающая системы крови и агрегация тромбоцитов у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца в покое и при физической нагрузке. // Кардиология. - 1991, - №9. - С.69-71.

62. Коноплева Л.Ф., Карпенко В.В., Ена Я.М. и др. Плазмаферез в лечении больных ишемической болезнью сердца. // Врачебное дело. - 1991, - №12. - С.13-18.

63. Корочкин И.М., Вербицкая И.А., Гугутов А.Н. и др. Динамика содержания тромбина и антител к нему в крови больных острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1990, - №1. - С.45-48.

64. Кривозубов Е.Ф., Яковлев В.Б., Саблин В.М. и др. Применение плазмафереза в сочетании с низкоэнергетической лазеротерапией у больных ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после операции аортокоронарного шунтирования. // Тезисы докладов конференции Московского общества гематологии. - Москва, - 1993. - С.75-77.

65. Кузнецов Н.А., Александрова Н.П., Богданов А.Е. и др. Реологические эффекты нормоволемической гемодилюции. // Анестезиология и реаниматология. - 1990, - №20. - С.18-22.

66. Кунщиков Д.В., Козманова Н.А. Эффективность плазмафереза в лечении тяжелых форм стенокардии. // Тезисы докладов конференции Московского общества гематологии. - Москва, - 1995. - С.108.

67. Кунщиков Д.В., Козманова Н.А. Динамика показателей иммунитета у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ИБС в ходе плазмафереза. // Тезисы докладов конференции Московского общества гематологии. - Москва, - 1996. - С.99.

68. Кухарчук В.В. Плазмаферез и иммуносорбция в кардиологии. // Терапевтический архив. - 1994, - №9. - С.71-72.

69. Кухарчук В.В. Экстракорпоральные методы в кардиологии. // Тезисы докладов конференции Московского общества гематологии. - Москва, - 1993. - С.67-69.

70. Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г. Применение некоторых экстракорпоральных методов лечения в кардиологии. // Кардиология. - 1986, - №10. - С.7-11.

71. Кухарчук В.В., Легконогов А.В., Куценко А.И. и др. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных с тяжелой артериальной гипертонией. // Клиническая медицина. - 1987 - №10 - С.20-25.

72. Кухарчук В.В., Малышев П.И., Павлов Н.А. и др. Влияние длительной терапии с использованием плазмафереза на состояние коронарного русла у больных с выраженными нарушениями липидного обмена. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.30.

73. Левин Г.Я., Кораблев С.Б., Модин А.П. и др. Микроциркуляция при ожоговом шоке. // Клинические аспекты нарушений микроциркуляции и реологии крови. - Горький, 1984, - С.72-84.

74. Леонова М.В., Разумов В.Б. Роль эритроцитов в патогенезе нарушения функциональной активности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и возможности медикаментозной коррекции. // Кардиология. - 1990, - №4. - С.107-110.

75. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. - М.: Медицина, 1982, - 150 с.

76. Лекохмаер С.С. Влияние гравитационной хирургии крови на метоболизм липидов у больных ишемической болезнью сердца. // Гематология-Трансфузиология. - 1991, - №9. - С.8-10.

77. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Гемостаз и микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Терапевтический архив. - 1980, - №5. - С.5-14.

78. Люсов В.А., Дюков И.В., Утешев Д.Б. Влияние активированных лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца.

79. Люсов В.А., Казначеев Л.Н., Парфенов А.С. и др. Особенности реологических свойств крови, функции тромбоцитов и гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца после ампутации конечностей, находящихся в состоянии длительной гипокинезии. // Кардиология. - 1982, - №7. - С.34-38.

80. Люсов В.А., Парфенов А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Механизм агрегации эритроцитов при ишемической болезни сердца. // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1979, - №2. - С.7-12.

81. Люсов В.А., Савенков М.Л. Современные проблемы терапии нарушения реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1988, - №5. - С.5-9.

82. Люсов В.А., Соболев В.Н., Катышкина Н.И. Изменения в системе гемостаза у больных ишемической болезнью сердца при изоводемической гемодилюции. // Кардиология. - 1985, - №9. - С.63-66.

83. Люсов В.А., Хачумова А.А., Абдуллаев А.А. Влияние плазмафереза на течение сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда // Тезисы 5-ого Всероссийского съезда кардиологов. - Челябинск, 1996, - С.112.

84. Люсов В.А., Абдуллаев А.А., Хачумова А.А. Изменение коагуляционного потенциала крови в остром периоде инфаркта

миокарда под действием лечебного плазмафереза // Тезисы 5-ого Всероссийского съезда кардиологов. - Челябинск, 1996, - С.110.

85. Люсов В.А., Разумов В.Б., Редчиц Е.Г. и др. Роль холестерина мембран эритроцитов в нарушении их структурно-функционального состояния у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1987, - №1. - С.86-98.

86. Люсов В.А., Хачумова А.А., Абдуллаев А.А. Динамика фибронектина у больных острым инфарктом миокарда под действием лечебного плазмафереза // Тезисы 5-ого Всероссийского съезда кардиологов. - Челябинск, 1996, - С.112.

87. Мазуров А.В., Синицын В.Е. Хашимов Х.А. и др. Состояние тромбоцитов при проведении плазмафереза и иммуносорбции у больных с семейной гиперхолестеринемией. // Кардиология. - 1987, - №6. С.57-60.

88. Малаховский Ю.Е., Малерков Ф.К., Макарец Б.Г. и др. Интенсивный плазмаферез. // Терапевтический архив. - 1989, - №7. - С.55-60.

89. Мальгин С.В., Заруба А.Ю., Куценко А.И. и др. Применение плазмафереза в комплексном лечении больных нестабильной стенокардией. // Терапевтический архив. - 1991, - №10. - С.131-132.

90. Малышева А.А., Масленников О.В. Изучение вязкости крови для оценки периферического кровообращения у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1977, - №5. - С.36-40.

91. Марчук А.И., Елагина Л.В. Применение лечебного плазмафереза при неспецифическом аорто-артериите и

облитерирующем атеросклерозе. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.76.

92. Модел С.В., Кубанцева И.В., Постников А.А. и др. Применение плазмафереза с замещением декстрановыми растворами на показатели гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1991, - №9. - С.37-40.

93. Модел С.В., Постников А.А., Божьев А.А. и др. Плазмаферез с безбелковым замещением в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1993. - С.73-74.

94. Модел С.В., Постников А.А., Кубанцева И.В. и др. Плазмаферез в терапии ишемической болезни сердца у больных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.48.

95. Модел С.В., Постников А.А., Кубанцева И.В. и др. Динамика циркулирующих иммунных комплексов у больных стенокардией после замещения 50% объема циркулирующей плазмы. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.42.

96. Модел С.В., Постников А.А., Михайлов А.В. Динамика объема циркулирующей крови у больных ишемической болезнью сердца после лечебного плазмафереза с различными схемами безбелкового плазмозамещения // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.43.

97. Модел С.В., Постников А.А., Уфимцев В.А. и др. Изменение параметров вязкости и микроциркуляции у больных ишемической

болезнью сердца под воздействием лечебного плазмафереза. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.41.

98. Моисеев С.И. Роль гемостаза и реологии крови при стабильной и прогрессирующей стенокардии напряжения. // Кардиология. - 1988, - №11. - С.67-71.

99. Мурашко В.В., Джанамя П.Х., Чигогидзе Н.А. и др. Влияние реологических свойств крови на внутрисердечную гемодинамику у больных с приобретенными митральными пороками сердца. // Кардиология. - 1988, - №5. - С.69-72.

100. Недоступ А.В., Панасюк В.В. Болдырев Д.А. и др. Применение гемосорбции и плазмафереза для лечения аритмий сердца. // Терапевтический архив. - 1994, - №8. С.35-36.

101. Нетяженко В.З., Ена Я.М., Степанчук М.М. и др. Плазмаферез в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // Кардиология. - 1992, - №6. - С.82-88.

102. Орлов В.Н., Грачев С.П., Лекохмакер С.С. и др. Влияние гравитационного плазмафереза на центральную гемодинамику и некоторые показатели метаболизма миокарда у больных острым осложненным инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1987, - №12. - С.16-19.

103. Орлов В.Н., Лекохмакер С.С., Порунова А.К. и др. Коррекция гиперхолестеринемии и дислипотеидемии методом плазмафереза у больных со стенокардией, резистентной к медикаментозной терапии. // Кардиология. - 1988, - №11. - С.74-77.

104. Орлов В.Н., Солод Н.Н., Юнусов М.А. и др. Антипротеазная активность сыворотки крови и уровень альфа - 1 - протеазного ингибитора у больных инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1990, - №5. - С.64-66.

105. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Давлетов К.К. и др. Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклеротического процесса. // Кардиология. - 1995, - №4. - С.18-23.

106. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений системы гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1996, - №5. - С..

107. Парфенова Н.С., Шестов Д.Б. Апопротеины плазмы крови и их полиморфизм как маркеры и предикторы атеросклероза. // Кардиология. - 1995, - №4. - С.41-48.

108. Перова Н.В., Бейтц А., Никитина Н.А. и др. Влияние липопротеидов отдельных классов на образование тромбоксана A_2 при свертывании крови с разным уровнем холестерина. // Кардиология. - 1995, - №3. - С.4-8.

109. Песков И.М., Яковлев В.Б., Кривоzubов Е.Ф. и др. Программная иммуносорбция в комплексном лечении первичных гиперлипидемий. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.9.

110. Постников А.А., Модел С.В., Божьев А.А. и др. Трансфузионная тактика при различных объемах лечебного

плазмафереза. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.48.

111. Рагимов А.А., Соловьева И.Н., Керцев М.П. и др. Применение плазмафереза в предоперационной подготовке больных ишемической болезнью сердца. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1995. - С.107.

112. Радзивилл Г.Г., Григорян С.С., Гайсгер Н.А. и др. Реологические свойства крови у больных острым инфарктом миокарда и кардиосклерозом. // Кардиология. - 1977, - №5. - С.18-24.

113. Радзивилл Г.Г., Минскер Г.Д. Реологические свойства крови у больных в терминальных состояниях. // Анестезиология и реанимация. - 1985, - №2. - С.22-27.

114. Разумов В.Б., Регриц Е.Г., Виноградова И.В. и др. Фильтруемость эритроцитов у больных со стенокардией. // Кардиология. - 1987, - №3. - С.55-58.

115. Руксин В.В. Неотложная кардиология. / Изд-во СПб: Невский диалект, 1997. - 471 с.

116. Рыжко В.В., Городецкий В.М., Борисов Б.А. Интенсивный плазмаферез - возможные трудности и осложнения. // Терапевтический архив. - 1989, - №6. - С.70-75.

117. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Косырев А.Б. и др. Влияние гемосорбции на реологические свойства крови. // Анестезиология и реаниматология. - 1983, - №3. - С.17-19.

118. Савина Л.В. Кристаллоскопические структуры сыворотки крови в клинике внутренних болезней.// Автореферат дис.д.м.н. Пермь. 1992 г. 36 с.

119. Савина Л.В., Перескоков В.Н., Тимофеева Л.А. и др. Структурирование морфотипов сыворотки крови здорового человека. // Научная конференция НИИ вакцин и сывороток: Тезисы докладов. Пермь 1986. С.33-34.

120. Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Васильев С.А. и др. Влияние метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) на концентрацию иммунных комплексов в крови. // Терапевтический архив. - 1985, - №7. - С.102-106.

121. Савченко В.Г., Яхнина Е.И., Маргулис Е.Я. и др. Аферез зуглобулинов, криоглобулинов, фактора Виллебранта при васкулитах. // Терапевтический архив. - 1987, - №6. - С.75-79.

122. Семенов Н.Б. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека (справочник). М. 1971. 352 с.

123. Серафимов-Димитров В. Трансфузионная гематология. - София: Медицина и физкультура, 1974, - 270 с.

124. Синицын В.Е., Мазуров А.В., Лякишев А.А. и др. Повышенная адгезивная и агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. // Кардиология. - 1987, - №2. - С.96-97.

125. Соколов Е.И., Балуда М.В., Новикова И.В. и др. Значение нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в патогенезе диссеминированного

внутрисосудистого свертывания крови при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1986, - №9. - С.59-63.

126. Соколов Е.И., Заботнов С.В., Подачина К.Б. и др. Реологические свойства крови, состав плазмы крови и структурно-функциональные изменения эритроцитарных мембран у больных ишемической болезнью сердца под влиянием плазмафереза. // Кардиология. - 1996, - №8. - С.8-12.

127. Соколов С.С., Постников А.А., Шмелев Е.И. и др. Внутривенная общая анестезия. Методы детоксикации. - Киев, 1986 - 250 с.

128. Соловьев В.В., Забелин И.В., Баринев В.Г. и др. Влияние нитроглицерина на гемостаз и реологические свойства артериальной крови в остром периоде инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1987, - №2. - С.94-96.

129. Сусеков А.В. Некоторые аспекты атеросклероза - по итогам двух конгрессов. // Кардиология. - 1995, - №7. - С.61-67.

130. Сыркин А.Л., Головня Л.Д. К прогнозированию исхода инфаркта миокарда. // Терапевтический архив. - 1975, - №7. - С.25-30.

131. Сыркин А.Л., Маркова А.И., Райнова Л.В. Рецидивирующий инфаркт миокарда. - М.: Медицина, 1981, - 120 с.

132. Титов В.Н. Клиническая химия атеросклероза. // Клиническая и лабораторная диагностика. №6. 1987. С.3-13.

133. Титов В.Н. Аполипопротеин(А) как тест активности атеросклероза. // Клиническая лабораторная диагностика №11. 1997. С.3-10.

134. Тулупов А.Н., Татулян С.А., Андреева Е.В. и др. О роли плазменных и клеточных факторов в процессах агрегации эритроцитов. // Гематология и трансфузиология. - 1986, - №6. - С.12-15.

135. Тунян Ю.С., Акопов С.Э., Меликан Н.Г. и др. Изменение функционального состояния тромбо- и эритроцитов у больных инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1983, - №1. - С.99-100.

136. Фирсов Н.Н., Александрова Н.П., Бочаров Г.А. Изменение реологических свойств крови при экстракорпоральном кровообращении. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1983, - №1. - С.21-23.

137. Фуркало Н.К., Иващенко Г.Н., Большакова Ф.М. и др. Некоторые факторы и механизмы, влияющие на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. // Терапевтический архив. - 1982, - №11. - С.119-123.

138. Фуркало Н.К., Иващенко Т.И., Романенко А.И. Терапевтическая активность антиангинальных препаратов у больных ишемической болезнью сердца в связи с их влиянием на реологические свойства крови. // Кардиология. - 1985, - №9. - С.55-59.

139. Чернышов В.А., Целуйко В.И., Ладный А.И. и др. Состояние тромбоцитарного гемостаза и системы вазоактивных простаноидов у больных ИБС с гипоальфахолестеринемией. // Терапевтический архив. - 1995, - №6. - С.64-66.

140. Шабakov В.А., Китаева Н.Ф. К вопросу о дифференцированном лечении гемореологических и микроциркуляторных нарушений у больных сердечно-сосудистыми

заболеваниями. // Клинические аспекты нарушений микроциркуляции и реологии крови - Горький, 1984, - С.102-114.

141. Шалаев С.В., Межецкая И.А., Журавлева Т.Д. и др. Прогностическое значение нарушений состояния тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология. - 1995, - №1. - С.9-13.

142. Шарандак А.П., Модел С.В., Постников А.А. Влияние лечебного плазмафереза на гемодинамику больных ишемической болезнью сердца. // Тезисы докладов конференции Московского общества гемафереза. - Москва, - 1996. - С.50.

143. Шарандак А.П., Постников А.А., Модел С.В. и др. Толерантность к физической нагрузке у больных со стенокардией напряжения после лечебного плазмафереза. // Кардиология. - 1990, - №8. - С.58-60.

144. Шебитц Й., Кром Г. О роли вязкости крови при инфаркте миокарда. // Клиническая медицина. - 1981, - №2. - С.63-66.

145. Шевцова О.М., Грекова Т.И., Свекло Л.С. Актуальные вопросы диагностики и лечения нарушений ритма и проводимости сердца. Недостаточность кровообращения. // Всероссийский съезд кардиологов. - Пенза, - 1991 - С.167-168.

146. Шмид-Шонбейн Г. Клинические аспекты исследований реологических свойств крови. // Кардиология. - 1982, - №3. - С.82-85.

147. 125. Шумаков В.И. Искусственные органы. - М.: Медицина, 1987, - 200 с.

148. Шумаков В.И., Дмитриев А.А., Кормер А.А. и др. Экстракорпоральные методы очищения крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Кардиология. - 1986, - №10. - С.23-28.
149. Юревич А.В., Розенберг И.К. К вопросу о промывании крови вне организма. О жизненной стойкости красных кровяных шариков. // Русский врач. - 1914, - №18. - С.637-639.
150. Яблоков Е.Г., Александрова Н.П., Петухова Е.Б. и др. Роль гемореологических расстройств в патогенезе острого венозного тромбоза. // Кардиология. - 1981, - №8. - С.72-76.
151. Яровая Е.Б., Сусеков А.В., Афанасьева О.И. и др. Оценка метаболических параметров липопротеида (а) на фоне длительного курса ЛП(а)афереза. // Тезисы докладов 4-ой конференции московского общества гемофереза. - М., 1996, - С.57.
152. Aarts P.A.M.M., Bolhuis P.A., Sakariassen K.S. et al. Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendothelium. // Blood. - 1983, - v.62. - P.214-220.
153. Aarts P.A.M.M., Heethaar R.M., Sixma J.J. et al. Red blood cell deformability influences flowing platelets-vessel wall interaction in blood. // Blood. - 1984, - v.64. - P.1228-1233.
154. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: relationship to the metabolic cardiovascular syndrome // Journal of cardiovascular pharmacology. - 1992, - v.20-8. P. 29-31.
155. Angleton P. Chander W.L., Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor. // Circulation. - 1989, - №79. - P. 104-106.

156. Almer L.-O., Ohlin H. Elevated levels of the rapid inhibitor of plasminogen activator in acute myocardial infarction. // Thrombotical Research. - 1987, №47. P.335-339.

157. Apstein C.S., Zilversmmit P.B., George P.K. Effect of intensive plasmapheresis on the plasma cholesterol concentration with familial hypercholesterolemia. // Atherosclerosis. - 1978, - v.31. - P.110-115.

158. Borberg H., Kelr St., Octte K. Evaluation of LDL-Apheresis: 15 years of Experience in cologne. // Japanese Journal of Apheresis. - 1996, - v.15. - Supplement 22.

159. Borberg H., Reuther P. Plasma Exchange Therapy. - Thieme.:Stutgard, 1981, - 200p.

160. Born G.V.R. Fluid-mechanical and biochemical interactions in haemostasis. // British Med. Bull.. - 197, - v.33. - P.193.

161. Charov E.J., Konovalov G.A. Kuharchuk V.V. et al. Preliminary results of a USA-USSR collaborative trial to lower cholesterol using LPL-apheresis. // World Cohgress of cardiology. 10-th Washington. - 1986. - P.43-46.

162. Chien S. The red blood cell. // New-York Academic Press. - 195, - N2. - P.1031.

163. Chirnside A., Urbaniak S.J. oagulation abnormalities follwing intensive plasma exchange on the cell separator. // Br.J.Haemotol. - 1981, - v.48. - P.627-631.

164. Dintenfass L. Blood microreology. Viscosity factors in blood flow, ischemia and trombosis. - London.:Butterworth, 1971, - 200 p.

165. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. // Atherosclerosis. - 1993, - v.100. - P.1-12.
166. Euchs J., Weinberger I., Teboul A. et al. Plasma viscosity and haematocrit in the course of acute myocardial infarction. // European Heart Journal. - 1987, - v.8. - P.1195-1201.
167. Fuchs J., Weinberger I., Rotenberg Z. et al. Plasma viscosity in ischemic heart disease. // American Heart Journal. - 1984, - v.108. - P.435-441.
168. Grgicevic D. Influence of long-term plasmapheresis on blood coagulation. // Ric. Clin.Lab. - 1983, - v.13. - P.21-23.
169. Grgievi D. Effect of long-term plasmapheresis on blood composition. // Brit. Hematolog. Transfus. - 1982, - v.9. - P.89-100.
170. Grimm R.H., Neaton J.D., Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer and all-cause mortality. // Journal American Medical Association. - 1985, - v.254. - P.1932-1939.
171. Hamsten A., Wiman B., De Faire U. et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. // New English Journal Medicine - 1985, - №313. P.1557-1563.
172. Hoffmann J., Bonnier J., Helman P. Blood viscosity during thrombolitic therapy with antistreptase in acute myocardial infarction. // The American Journal of Cardiology. - 1993, - Vol.71. - N1. - P.14-18.
173. Hoffman C., Burns P., Lanson W. et al. Plasma fibrinogen level is not elevated in young adults from families with premature ischemic heart disease. // Arteriosclerosis and thrombosis. - 1993, Vol.13. - N6. - P.800-803.

174. Kilpatrick D., Fleming J., Clyne C., Thompson G.R. Reduction of blood viscosity following plasma exchange. // *Atherosclerosis*. - 1979, - v.32. - P.301-306.

175. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The "no reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. // *J.Clin.Invest.* - 1974, - v.54. - P.1496-1502.

176. Kluft C., Jie A.F.H., Rijken D.C. et al. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator and its first-acting inhibitor. // *Thromb.Haemost.* - 1988, - №59. - P.329-332.

177. Kojima S., Shifa-Harada m., Yamamoto A. Dextran-sulfate as a adsorbent of several proteins other than LDL. // *Japanese Journal of Apheresis*. - 1996, - v.15. - Supplement 38.

178. Kotitshke R., Borberg H., Griisken G. Long-term study of the protein profiles in healthy volunteers after plasma exchange. // *Therapeutic Plasma Exchange and Selective plasma separation*. // *International Symposium hold at Homburg saar, FRG*. - 1985. - P.200-204.

179. Kruskal J.B., Commerford P.J., Franks J.J. et al. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. // *New England Journal Medicine*. - 1987, - N45. - P.383-388.

180. Leonhardt M., Arntr H.R., Klemens U.H. Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemia. // *Atherosclerosis*. - 1977, - v.28. - P.29.

181. Lowe G.D.O., Thompson G., Lennil S.E. et al. Comparison of blood, red cell and white cell rheology in unstable angina and acute myocardial infarction. // *Thromb. Haemost.* - 1987, - v.58. - P.12-18.

182. McClean J.M., Tomlinson J.E., Kuang W.J. et al. DNA sequence of human lipoprotein (a) is homologous to plasminogen. // Nature. - 1987, - v.330. P. 132-137.

183. Meadle T.W., Vickers M.V., Thompson S.G. et al. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. // Thromb.Res. - 1985, - v.38. - P.527-533.

184. Montalescot G., Macclouf J., Drobinski G. et al. Lack of platelet-activating factor release during reversible myocardial ischemia. // European Heart Journal. - 1992, - v.13, - N12. - P.1641-1644.

185. Nand S., Robinson J.A. Plasmapheresis in the management of heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. // Amer.J.Hematol. - 1988, - v.28. - P.204-206.

186. Neumann E.J., Katus H.A., Hoberg E. et al. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina. // British Heart Journal. - 1991, - Vol.66. - P.425-430.

187. Neuman F.J., Tilmans H., Roebruck P. et al. Haemorheological abnormalities in unstable angina pectoris: a relation independent of risk factor profile and angiographic severity. // British Heart Journal. - 1989, - v.62. P.421-427.

188. Nicolaidis A.N., Bowers R., Horfourne T., et al. Blood viscosity, red cell flexibility, hematocrit and plasma fibrinogen in patients with angina. // Lancet. - 1977, v. 35. - P.943-949.

189. Nydegger U., Aeschbacher B. Pathophysiologische Aspekte und Klinische indikationen der plasmaaustausch. - Behandlung. Schweiz. med. Wschr. - 1987, - v.117. - S.1140-1151.

190. Pokrovsky S., Susekov A., Afanasieva o. et al. Lp(a)-apheresis. What we can say today. // Japanese Journal of Apheresis. - 1996, - v.15. - Supplement 24.

191. Pineda A., Case M. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: present and future therapy, including LDL-apheresis. // J.Clin.Apheresis. - 1988, - v.4. - P.35-46.

192. Rainer Ch., Kawanishi D.T., Chandraratna A.N. et al. Changes in blood rheology in patients with stable angina pectoris as a result of coronary artery disease. // Circulation. - 1987, - v.76. - P.44-49.

193. Roberts W.C. Atherosclerotic risk factors - are there ten, or is there only one? // Atherosclerosis. - 1992, - v.97. - P.5-9.

194. Satoh Y., Adachi H., Niwa A. et al. LDL-apheresis for prevention of restenosis after coronary angioplasty. // Japanese Journal of Apheresis. - 1996, - v.15. - Supplement 55.

195. Sernery G.G.N., Gensini G.F., Cornovali M. at all. Assotiation between time of increased fibrinopeptide A levels in plasma and episodes of spontaneous angina: A controlled prosoective study. // American Heart Journal. - 1987, - Vol.113. P.672-683.

196. Schlant R.C., Forman S., Stamler J. et al. The natural history of coronary heart disease: prognostic factors of recovery from myocardial infarction in 278 men. // Circulation. - 1982, - v.66. - P.401-406.

197. Schmid-Schonlein H. Hemoreology and thrombosis. // The Thromboembolic Disorders. - 1983, - v.45. - P.64-74.

198. Schmid-Schonlein H., Rieger H., Fischer T. Blood fluidity as a consequence of red cell fluidity: Flow properties of blood and flow behavior of blood in vascular diseases. // Angiology. - 1980, - v.31. P.301.

199. Schuff-Werner P. Fibrinogen-lowering by apheresis: efficiency of different methods and possible clinical implication. // Japanese Journal of Apheresis. - 1996, - v.15. - Supplement 71.

200. Schuff-Werner P., Schultz E., Seidel D. LDL-cholesterol, an underestimated determinant of plasma viscosity? // Clinical Hemorology. - 1989, - v.9. - P.525.

201. Schwal P.J., Fahey J.L. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. // Ibid. - 1960, - v.263. - P.574-579.

202. Sepowitz A.H., Chien S., Smith F.R. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. // Atherosclerosis. - 1981, - v.38. - P.89.

203. Skarabaneck P. How to read Japanese medical journals. // Lancet. - 1983, - v.2. - P.1482.

204. Snyder L.M., Fortier N.L., Trainor J. et al. Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking. // J. Clinical Invest. - 1985, - v.76. - P.1971-1982.

205. Soris N.J., Mirshahi M., Dunnica S. et al. Dynamic coronary fibrinolysis evaluation in patients with myocardial infarction and unstable angina by specific plasma fibrin degradation product determination. // Thrombol.Res. - 1987, - v.45. - P.383-390.

206. Staffel W., Pemant T. Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. // Proc.nat.Acad.Sci. USA. - 1981, - v.78. - P.611-615.

207. Staffel W., Borberg H., Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. // Lancet. - 1981, - v.2. - P.1005.

208. Stephens C.J., Graham R.M., Sturm M.J. et al/ Variation in plasma platelet-activating factor degradation and serum lipids after acute myocardial infarction. // *Coronary Artery Disease*. - 1993, - v.4, - N2. - P.187-193.
209. Stuart J. Rheological importance of acute-phase reactants. // *J.Rev.Er.Hematology*. - 1986, - v.28. P.33-39.
210. Tasaki H., Tsuda Y., Yamashita K. et al. Removal o plasma fibrinogen by LDL apheresis. // *Japanese Journal of Apheresis*. - 1996, - v.15. - Supplement 56.
211. Thompson G.R. The role of LDL Aphoresis in the treatment of familial hyperholesterinemia. // *Japanese Journal of Apheresis*. - 1996, - v.15. - Supplement 13.
212. Thompson G.R., Lowenthal, Myant N.B. Plasma exchange in the management of homorygous familial hypercholesterinemia. // *Lancet*. - 1975, v.1. P.1208-1211.
213. Turitto V.T., Weiss H.J. Platelets and red cell involvement in mural thrombogenesis. // *Ann. New York Academy Science*. - 1983, - v.416. - P.363.
214. Turitto V.T., Weiss H.J. Red blood cells, their dual role in thrombus formation. // *Science*. - 1980, - v.20. - P.541-546.
215. Walzl M., Lechner P., Walzl B. et al H.E.L.P. for the treatment of different atherosclerosis disease. // *Japanese Journal of Apheresis*. - 1996, - v.15. - Supplement 49.
216. Weinberger I., Ensich J., Rotenberg Z. et al. Plasma viscosity, fibrinogen and hematocrit in the course of unstable angina. // *Clinical Hemothology*. - 1989, - v/9. - P.531-535.

217. Von Bayer H., Schwerdtfeger R., Schwartrkopff W. et al. Selective removal of low-density lipoprotein by plasmapheresis combined with selective plasma protein ultrafiltration. // Plasma fher.transfus.technol. - 1983, - v.4. - P.447-458.

218. Venmann F.J., Tillmans H., Kiibler W. Hemorheological abnormalities in acute coronary syndromes: cause or consequence? // Clinical Hemarheology. - 1990, - v.10. - P.601-604.

219. Xoenig W., Ernst E. The possible role of hemorology in atherothrombogenesis. // Atherosclerosis. - 1992, - v.94. P.93-107.

"УТВЕРЖДАЮ"

Зав.Екатеринбургским

Кардиологическим Научно-

Практическим Центром

Габинский Я.Л.



1999 г

АКТ

внедрения в практику Екатеринбургского Кардиологического Научно-Практического Центра результатов диссертационной работы Гофмана Е.А. на тему "Применение плазмафереза при остром коронарном синдроме"

Мы нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - зам. главного врача по лечебной работе Екатеринбургского Кардиологического Научно-Практического Центра (ЕКНПЦ), к.м.н. Фрейдлиной М.С. и членов - врача-ординатора Платонова Б.М. и врача-ординатора Турковой О.М. удостоверяем, что Гофманом Е.А. внедрен в практическую деятельность нашего центра способ подбора больных острым коронарным синдромом для проведения эффективного плазмафереза.

Предлагаемый способ подбора больных позволил повысить эффективность применения процедур плазмафереза и сократить затраты на лечение больных с острым коронарным синдромом.

Основными достоинствами способа являются: его информативность при подборе больных на плазмаферез; простота и надежность.

Способ может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику.

Председатель комиссии:

зам. главного врача по лечебной работе ЕКНПЦ,

к.м.н.

Фрейдлина М.С.

Члены:

врач-ординатор

Платонов Б.М.

врач-ординатор

Туркова О.М.

"УТВЕРЖДАЮ"

Нач. мед. ГKB №40

Анисимова Л.А.



1999 г

АКТ

внедрения в практику ГKB №40 результатов диссертационной работы Гофмана Е.А. на тему "Применение плазмафереза при остром коронарном синдроме"

Мы нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - глав.врача ГKB №40 Каюмова Г.Г. и членов - зав.отделением гемодиализа Назарова А.В. и ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней Шардиной Л.А. удостоверяем, что Гофманом Е.А. внедрен в практическую деятельность нашей клиники способ подбора больных острым коронарным синдромом для проведения эффективного плазмафереза.

Предлагаемый способ подбора больных позволил сократить затраты на лечение больных с острым коронарным синдромом, сократить койко-день для данного контингента больных и повысить эффективность применения процедур плазмафереза.

Метод апробирован более чем на 100 больных. Его эффективность подтверждена клиническими испытаниями.

Основными достоинствами способа являются: его информативность при подборе больных на плазмаферез; простота и надежность.

Председатель комиссии
глав.врач ГKB №40

Каюмов Г.Г.

Члены:

зав.отделением гемодиализа
ассистент кафедры пропедевтики
внутренних болезней

Назаров А.В.

Шардина Л.А.

"УТВЕРЖДАЮ"
Нач.мед ОКБ №1
Климушева Н.Ф.
Климушева
" 1 " 03 1999 г

АКТ

внедрения в практику ОКБ №1 результатов диссертационной работы
Гофмана Е.А. на тему "Применение плазмафереза при остром
коронарном синдроме"

Мы нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя - зав.отделением плазмафереза Трофимовым И.М. и членов - врача-ординатора Кисляковой И.Н. и врача-ординатора Чернышева С.Д. удостоверяем, что Гофманом Е.А. внедрен в практическую деятельность нашей клиники способ подбора больных острым коронарным синдромом для проведения эффективного плазмафереза.

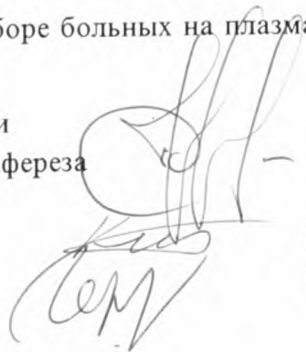
Предлагаемый способ подбора больных позволил повысить эффективность применения процедур плазмафереза и сократить затраты на лечение больных с острым коронарным синдромом.

Метод апробирован более чем на 200 больных. Его эффективность проверена на клинической практике.

Основными достоинствами способа являются: его информативность при подборе больных на плазмаферез; простота и надежность.

Председатель комиссии
Зав.отделением плазмафереза

Члены:
врач-ординатор
врач-ординатор



— Трофимов И.М.

Кислякова И.Н.
Чернышев С.Д.