

На правах рукописи

Гофман Ефим Абрамович

Применение плазмафереза при остром коронарном синдроме

14.00.06 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург 1999

Работа выполнена в Екатеринбургском Кардиологическом Научно-Практическом Центре и в Уральской государственной медицинской академии г.Екатеринбурга

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

Научный консультант - доктор медицинских наук,
профессор Оранский И.Е.

Официальные оппоненты: проф., д.м.н. Туев А.В.
проф., д.м.н. Андреев А.Н.

Ведущее учреждение - 2-ой Московский медицинский институт.

Общая характеристика работы

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. 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 патологией приводит к ухудшению микроциркуляции, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), повышению общего периферического сопротивления, что усугубляет по данным Люсова В.А. (1996) сердечную и коронарную недостаточность.

Большое распространение в последние годы получила коррекция нарушения реологических и свертологических свойств крови методом плазмафереза (ПФ) (Грачев С.П., 1993). 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 по данным Задонченко В.С. (1996) повышает чувствительность к медикаментозной терапии.

Однако, эффективность применения плазмафереза у больных острым коронарным синдромом составляет по данным Люсова В.А. (1996) 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, текущие 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 фибриномерных 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-anamnestических, реологических, коагулогических, 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 неоднозначна. 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.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, методических рекомендаций и списка литературы (219 источников).

Материалы и методы исследования

Общая характеристика исследуемых больных.

В наше исследование были включены 200 больных 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.

Лабораторные методы исследования

Исследовались коагулологические и клиничко-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 глюкооксидазным методом на аппарате ф.Импакт (Москва); определение общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов ферментативным методом на установке фирмы Cormey-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 коагулогических параметров: подсчет тромбоцитов в камере Горяева с применением фазовоконтрастного устройства; исследования агрегации тромбоцитов (методом экспресс-оценки с ристомиином 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 калликреин-зависимого фибринолиза; исследование эуглобулинового фибринолиза; исследование агрегации эритроцитов с аутоплазмой по Карабанову.

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

Вязкость крови и плазмы определялась на ротационном микрореометре МДР-92А с чувствительным элементом на магнитной подвеске. Исследуемая кровь стабилизировалась гепарином (1 капля на 3 мл крови).

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

Измерения ПППК производились в тонком слое образца с помощью рефрактометра АББЕ ИРФ-454М.

Методом поляризационной микроскопии исследовали анизотропные (жидкокристаллические) текстуры, образующиеся в закристаллизованных образцах биологических жидкостей (плазмы крови). 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.

Математические методы обработки полученных данных

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 текст, 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.

Метод проведения плазмафереза

Фильтрационный плазмаферез проводился на аппарате Autopheresis C-200 (фирма Вахтер) 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).

Основные результаты исследований и их обсуждение

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. В таблице 1. представлены количественные показатели эффективности проведенного ПФ по группам больных.

Таблица 1.
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.

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 (Таблица 2).

Таблица 2.

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

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 (Рис.1). В группе больных острым коронарным синдромом с нестабильной стенокардией изменение ПППК с 1-ого по 5-ые сутки заболевания практически не наблюдалось (Рис.2). 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.

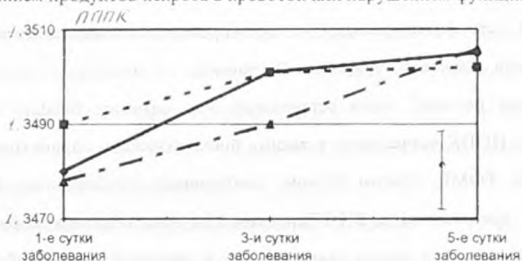


Рис.1. Динамика ПППК в первые 5 суток заболевания у больных острым коронарным синдромом с ОИМ (--- -ПФ эффективен (75%), - - -ПФ неэффективен (25%))

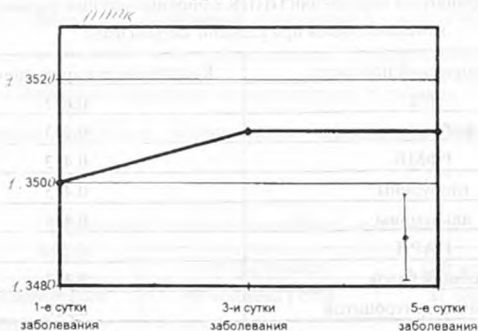


Рис.2. Динамика ПППК в первые 5 суток заболевания у больных острым коронарным синдромом с НС

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.

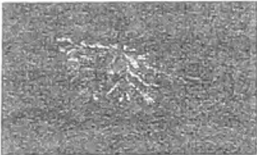
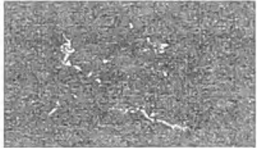
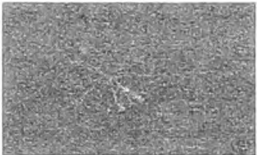
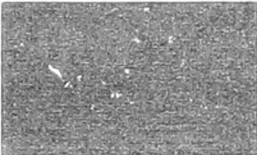
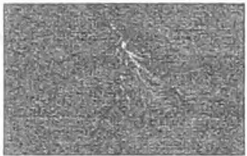
В результате анализа данных установлено, что у больных ОИМ на 7-е сутки заболевания достоверно выше фибриноген ($p<0.05$), РФМК ($p<0.01$), больше количество тромбоцитов ($p<0.05$), выше агрегация тромбоцитов ($p<0.02$) и выше СОЭ ($p<0.001$), чем у больных с НС. Кроме того, у больных ОИМ наблюдалось 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 (Таб.3.).

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.

Таблица 3.

Характерные типы текстур в исследуемых группах

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

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 зуглобулинового и ХШа-калликреин-кининового лизисов. Достоверных различий других определяемых биохимических и коагулологических показателей, а также параметров кислотно-щелочного равновесия в представленных группах выявлено не было (Таб.4 и Таб.5).

Таблица 4.

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
эглобул.лизис	266.532	231.978
ХПа 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
^α глобулинов	58.315	51.118
^α альбуминов	41.725	48.914
индекс антитр. резерва плазмы	80.218	90.535

Таблица 5.

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 c^{-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
ХПа 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

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, 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.

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 наблюдается 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, осложненном 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, осложненном РПИС, с неэффективно проведенным плазмаферезом достоверных изменений этих показателей после плазмафереза не наблюдалось (Табл.6. и Табл.7) 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.

Таблица 6.

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 фибрина	0.499	1.720
эуглобулизис	266.532	231.978
XIIa каликрелин-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

Таблица 7.

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
эуглобулизис	231.978	213.215
XIIa каликри-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 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 (Табл.8. и Табл.9).

Таблица 8.

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 с ⁻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
XIIa 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 антитр. резерва плазмы	80.715	90.413

Таблица 9.

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
эглобул.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

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 -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 текстуробразования при эффективном плазмаферезе и отсутствие изменений параметров текстуробразования 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).

По данным Hoffman С. (1993) концентрация ряда крупномолекулярных субстанций плазмы (в том числе фибриногена) генетически детерминирована. 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 печенью.

Полученные нами данные перекликаются с данными Kotitshke R. (1985), 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 коагулологических 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, коагулологических 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 коагулологических, 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 калликреин-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, осложненным 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.

Основные публикации по теме диссертации

1. Способ дифференциальной диагностики острого инфаркта миокарда с нестабильной стенокардией (Габинский Я.Л., Фрейдлина М.С., Гофман Е.А., Яковлев Ю.Р., Яковлева С.В., Антропова И.П.) (Патент на изобретение, приоритет от 26.09.97 №97116082).

2. Способ определения критериев эффективности проведения процедуры плазмафереза у больных острым инфарктом миокарда осложненным ранней постинфарктной стенокардией (Габинский Я.Л., Фрейдлина М.С., Гофман Е.А., Яковлев Ю.Р., Яковлева С.В., Антропова И.П.) (Патент на изобретение, приоритет от 22.10.97 №97117271).

3. Прогностическое значение структурно-оптических свойств плазмы крови в оценке эффективности изоволемической дилатации реополиглюкином при лечении больных с инфарктом миокарда./ Габинский Я.Л., Антропова И.П., Гофман Е.А., Зырянова В.В.// ж.Клиническая лабораторная диагностика. №8. 1998. С.12.

4. Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Туркова О.В. Лечение пароксизмов желудочковой тахикардии у больных острым инфарктом миокарда методом фильтрационного плазмафереза. // Тезисы Международного Конгресса Кардиостим-98, Санкт-Петербург, 1998. С.10.

5. Гофман Е.А., Яковлева С.В. Применение фильтрационного плазмафереза у больных острым коронарным синдромом. // Уральский Кардиологический Журнал, №1. 1998. С.37-38.

6. Габинский Я.Л., Гофман Е.А. Длительное лечение больных семейной гиперхолестеринемией методом плазмафереза в комбинации с приемом

препаратов никотиновой кислоты. // Тезисы 6-ой конференции Московского Общества гематологии. Москва 1998. С.87.

7. Использование фильтрационного плазмафереза для повышения эффективности антикоагулянтной терапии в лечении острого инфаркта миокарда / Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Ослина В.П., Антропова И.П. // Тезисы 5-ой конференции Московского общества гематологии. Москва 1997. С.10.

8. Использование фильтрационного плазмафереза для повышения эффективности гепаринотерапии у больных острым инфарктом миокарда / Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Ослина В.П., Антропова И.П. // Тезисы 4-го Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство". Москва. 1997. С.28.

9. Использование плазмафереза для коррекции атеро-и тромбогенных свойств крови у больных острым инфарктом миокарда./ Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Ослина В.П., Антропова И.П. // Тезисы научно-практической конференции "Вторичная профилактика ИБС: Достижения и перспективы". Тюмень. 1997. С.16-17.

10. Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Ослина В.П. Изменение реологических свойств крови под воздействием фильтрационного плазмафереза у больных острым инфарктом миокарда. // Сб. Вопросы неотложной помощи. Екатеринбург. 1996. С.141-143.

11. Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Ослина В.П. Изменение в системе гемостаза под воздействием плазмафереза у больных острым инфарктом миокарда. // Сб. Вопросы неотложной помощи. Екатеринбург. 1996. С.144-147.

12. Gofman E.A. and Gabinsky Ya.L. The employment of the blood lipids apheresis for familial combined hyperlipidemia patients with coronary disease. // 69-th meeting of the European Atherosclerosis Society (EAS). Finland. 1998. 36 abs.