

УДК 616.831-005

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМОЦИТОФЕРЕЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

© Котов С.В., Зубцов В.Н.

Отделение неврологии Московского областного научно-исследовательского
клинического института им. М.Ф. Владимирского, г. Москва
E-mail: zubtsov07@list.ru

Клинические и лабораторные исследования, проведенные у 108 больных в острый период ишемического инсульта, показали, что вне зависимости от патогенетического варианта инсульта существует ряд отклонений, аргументирующих применение плазмоцитоза (ПЦФ). К этим изменениям относятся нарушения липидного обмена, увеличение уровня эндотелина и продуктов перекисного окисления липидов, изменения показателей гемостаза и реологических свойств крови. Доказана более высокая эффективность курса, включающего проведение ПЦФ, в сравнении с традиционным медикаментозным лечением.

Ключевые слова: ишемический инсульт, плазмоцитоз, гемореология, гематокрит, эндотелин.

CLINICAL AND LABORATORY CHANGES AND PLASMACYTOPHERESIS APPLICATION IN ISCHEMIC INSULT

Kotov S.V., Zubtsov V.N.

Neurology Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow

Clinical and laboratory investigations in 108 patients with acute phase of ischemic insult revealed significant disorders, which pointed to the expediency of plasmacytopheresis application in this disease independently from its pathogenetic variant. Among the above disorders there were changes of lipid metabolism, increase in endothelin serum level, haemorheological and haemostatic disorders. The efficacy of complex treatment including plasmacytopheresis was shown to exceed those of traditional treatment.

Keywords: ischemic insult, plasmacytopheresis, haemorheology, haematocrit, endothelin.

Лечение больных с ишемическим инсультом является одной из наиболее актуальных и сложных проблем медицинской науки и практики. Это связано с большой распространенностью, высокими уровнями инвалидизации и летальности при данном заболевании [1, 4]. Медикаментозное воздействие, даже начатое в период «терапевтического окна», далеко не всегда дает желаемый результат. В последние годы все большее применение находят эфферентные методы лечения ишемического инсульта, направленные на экстракорпоральную коррекцию состава и реологических свойств крови [5, 7, 8, 9]. В клинической практике положительно зарекомендовал себя метод плазмоцитоза (ПЦФ), эффективность которого доказана при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушениях липидного обмена, аутоиммунных заболеваниях и пр. [2, 6, 10].

Имеются данные об эффективности использования ПЦФ для коррекции криоглобулинемии в остром периоде ишемического инсульта [3]. Вместе с тем вопросы применения этого метода при ишемическом инсульте требуют дальнейшего углубленного изучения.

Целью работы явилось научное обоснование применения ПЦФ при острых церебральных нарушениях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 108 больных (60 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 42 до 80 лет (средний возраст $62,3 \pm 0,94$ года) в остром периоде впервые развившегося ишемического инсульта, поступивших в первые 24 часа от момента заболевания в отделение неврологии Тучковской районной больницы. Среди обследованных 59 больных имели атеротромботический вариант ишемического инсульта (АТВ), 49 человек - кардиоэмболический (КЭВ). Критериями исключения были наследственно-дегенеративные, аутоиммунные и инфекционные заболевания, болезни периферической нервной системы, а также спорный характер и локализация инсульта.

С целью оценки эффективности изучаемого метода 58 обследованным больным (основная группа) на фоне базисного лечения (препараты, улучшающие мозговую гемодинамику, нейропротекторы, антигипоксанта, антиоксиданты и пр.) проводили лечебный ПЦФ на 1-е, 3-и и 7-е сутки от дебюта инсульта. В контрольной группе, состоящей из обследованных 50 больных, применялась только базисная терапия. Основная и контрольная группа достоверно не различались по

среднему возрасту, соотношению патогенетических вариантов инсульта, гендерному составу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивалось на фоне артериальной гипертензии, диагностированной у 75,9% больных, и атеросклероза, выявленного у 79,1% обследованных, без достоверных различий между больными с разными вариантами ишемического инсульта.

ОНМК имели место преимущественно в каротидном бассейне. При этом в случае КЭВ левополушарная локализация (57,1%) преобладала над правополушарной, что было достоверно чаще, чем при атеротромботическом инсульте ($\chi^2=4,68$; $p=0,03$). ОНМК в вертебробазилярном бассейне несколько чаще ($p>0,05$) встречалось при АТВ (8,4%), чем при КЭВ.

Тяжесть инсульта с учетом интегральной оценки по унифицированным шкалам (шкала NIHSS; Оригинальная шкала инсульта Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой; Скандинавская шкала, шкала Оргогозо) была в основном средней степени и достоверно не различалась в зависимости от варианта ишемического инсульта. Средние индексы активности повседневной жизни Бартела в группах были примерно на одном уровне. При АТВ этот показатель был равен $50,6\pm 2,4$ балла, при КЭВ - $54,1\pm 2,7$ балла, что соответствовало выраженной зависимости больного от посторонних.

У больных с АТВ практически все исследуемые показатели липидного спектра: концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови, коэффици-

ент атерогенности (КА) - были достоверно выше, чем при КЭВ (табл. 1). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с АТВ, наоборот, был более низким. При обоих вариантах инсульта отмечено повышение уровня эндотелина в сыворотке крови, более существенное при АТВ, что свидетельствует о выраженности эндотелиальной дисфункции.

Оценка реологических свойств крови свидетельствовала о высокой частоте повышения гематокрита у лиц с ишемическим инсультом. Средние значения гематокрита составляли $48,6\pm 0,8\%$ - у больных с АТВ и $49,4\pm 0,9\%$ - у обследованных с КЭВ. Обращало на себя внимание большое число лиц со значением гематокрита 50% и выше: 66,1% обследованных с АТВ и 69,4% - с КЭВ. При этом уровень насыщения кислородом артериальной крови (SpO_2) был невысок и составлял при поступлении больных в стационар $92,8\pm 0,3\%$ и $93,2\pm 0,33\%$ соответственно.

Основные показатели гемостаза находились в пределах референсных значений, за исключением значения D-димеров, которое было повышено как при АТВ, так и при КЭВ. У больных с обоими вариантами инсульта выявлено увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов - малонового диальдегида (МДА), уровень которого при АТВ превышал норму ($5,2$ мкмоль/л), что было достоверно выше, чем при КЭВ ($4,6$ мкмоль/л, $p<0,05$) (табл. 2).

Анализ взаимосвязей между клиническими проявлениями и клинико-лабораторными показателями выявил, что при АТВ тяжесть клинических проявлений в большей степени коррелировала с уровнем эндотелина, гематокрита, коэффициентом атерогенности, в меньшей степени - с триглицеридами, D-димерами и МДА. При КЭВ максимальная корреляция клинической тяжести отмечена с D-димерами, менее выраженная - с

Таблица 1

Средние величины показателей углеводного, липидного обмена и эндотелина у больных с ишемическим инсультом

Показатель	Глюкоза, ммоль/л	Общий ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	КА	Эндотелин большой, фмоль/л
норма	4,0-6,1	3,6-6,5	0,45-1,86	0,9-1,9	0-3,5	0-3	0,03-0,12
Атеротромботический вариант, n=59							
М	5,76	7,2	2,3	1,12	5,04	5,4	0,21
m	0,07	0,09	0,1	0,05	0,1	0,1	0,01
Кардиоэмболический вариант, n=49							
М	5,6	6,7	1,8	1,25	4,34	4,12	0,18
m	0,05	0,09	0,1	0,04	0,15	0,1	0,03
t-критерий Стьюдента	1,9	3,9	3,5	2,0	3,9	5,1	0,9

Таблица 2

Среднее значение показателей периферической крови и гемостаза
у больных с ишемическим инсультом

Показатели	Норма	Атеротромботический вариант (n=59)	Кардиоэмболический вариант (n=49)
Гемоглобин, г/л	110–180	156,8±1,7	158,7±1,9
Эритроциты, ×10 ¹² клеток/л	3,8–6,2	5,7±0,06	5,8±0,065
Гематокрит, %	35–54	48,6±0,8	49,4±0,9
SpO ₂ , %	95–98	92,8±0,3	93,2±0,33
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	140–450	276,4±8,13	289,8±7,51
Фибриноген, г/л	1,8–4,0	3,2±0,07	3,34±0,08
Протромбиновый индекс, %	90–105	103,2±0,37	104,6±0,43
АЧТВ, с	21–31	24,4±0,2*	22,8±0,23
Тромбиновое время, с	15–20	15,8±0,11	15,86±0,15
РФМК, ×10 ⁻² г/л	3–4	4,0±0,09	4,2±0,12
Фибринолитическая активность, мин	5–12	10,1±0,20	10,9±0,37
Д-димер, мг/л	<0,3	0,33±0,02*	0,4±0,03

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями при КЭВ

гематокритом и эндотелином, а также – с уровнем гемоглобина, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и МДА (табл. 3).

Таким образом, анализ результатов клинико-лабораторного обследования больных в острый период ишемического инсульта показал, что вне зависимости от патогенетического варианта инсульта существует ряд отклонений, аргументирующих применение при нем эфферентных методов лечения. К этим отклонениям относятся изменения липидного обмена, повышающие риск развития ишемического инсульта, увеличение уровня эндотелина – мощнейшего вазоконстрикторного фактора, свидетельствующего о выраженности эндотелиальной дисфункции. Кроме того, отмечен дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», приводящий к повышению концентрации продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, и усугублению оксидативного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей организма.

Немаловажное значение имеют выявленные изменения показателей гемостаза (увеличение концентрации D-димеров, укорочение АЧТВ) и реологических свойств крови. Особое внимание обращает на себя высокая частота повышения гематокрита у больных с ишемическим инсультом (почти у 2/3 больных - выше 50%). При этом ни у одного обследованного больного не было выявлено анемии и снижения гематокрита. Этот результат может говорить о том, что повышение

гематокрита является столь же значимым фактором риска нарушения мозгового кровообращения, как другие общепризнанные факторы (артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушения ритма сердечных сокращений и пр.).

Исходя из вышесказанного, нами был применен метод ПЦФ, способствующего не только элиминации патогенных субстратов из плазмы крови, но и, за счет удаления эритроцитов, снижению гематокрита, ведущего к улучшению реологических свойств крови.

Достоверное уменьшение тяжести инсульта по оценочным шкалам наблюдалось уже после 1-й процедуры ПЦФ в отличие от курса традиционного лечения, при котором достоверное изменение показателей по шкалам NIHSS, Оригинальной, Скандинавской и Оргогозо отмечалось, в основном, на 7-е сутки лечения. Динамика показателей по оценочным шкалам в результате проведенных курсов была более существенной в основной группе, однако достоверной разницы между группами по этим показателям к 21 дню лечения отмечено не было.

Возрастание индекса активности повседневной жизни Бартела в результате ПЦФ происходило медленнее, чем изменение показателей тяжести инсульта: достоверное отличие от исходного уровня зарегистрировано после 2-й процедуры ПЦФ. К этому времени индекс Бартела увеличился на 17,4±2,8 балла у лиц, проходивших процедуры ПЦФ, в сравнении ($p < 0,05$) с прибавкой на 9,0±3,08 балла в контроле.

Клинические изменения коррелировали с динамикой ряда показателей периферической крови,

Коэффициенты корреляции (r) между балльной оценкой по клиническим шкалам тяжести инсульта и лабораторными показателями

Показатель	NIHSS	Скандинавская шкала	Оригинальная шкала	Шкала Орго-гозо	Индекс Бартел
Атеротромботический вариант					
гемоглобин	0,31	-0,27	-0,21	-0,16	-0,12
гематокрит	0,34	-0,37	-0,33	-0,22	-0,14
ОХ	0,28	-0,19	-0,17	-0,2	-0,19
ХС ЛПНП	0,25	-0,23	-0,21	-0,22	-0,2
ТГ	0,4	-0,29	-0,2	-0,24	-0,27
КА	0,42	-0,35	-0,34	-0,31	-0,38
АЧТВ	-0,18	0,12	0,11	0,08	0,1
РФМК	0,2	-0,14	-0,13	-0,09	-0,1
D-димер	0,39	-0,37	-0,28	-0,19	-0,25
МДА	0,3	-0,27	-0,19	-0,11	-0,16
эндотелин	0,56	-0,48	-0,36	-0,43	-0,41
Кардиоэмболический вариант					
гемоглобин	0,34	-0,22	-0,23	-0,14	-0,10
гематокрит	0,37	-0,34	-0,30	-0,12	-0,11
ОХ	0,19	-0,12	-0,13	-0,10	-0,09
ХС ЛПНП	0,23	-0,21	-0,16	-0,09	-0,10
ТГ	0,27	-0,23	-0,18	-0,11	-0,12
КА	0,28	-0,27	-0,21	-0,12	-0,14
АЧТВ	-0,34	0,32	0,25	0,23	0,19
РФМК	0,4	-0,18	-0,24	-0,30	-0,21
D-димер	0,54	-0,41	-0,37	-0,36	-0,31
МДА	0,31	-0,27	-0,16	-0,13	-0,14
эндотелин	0,39	-0,38	-0,35	-0,27	-0,23

липидного спектра, гемореологии, свертывания, перекисного окисления липидов и эндотелина.

Так, исходная доля лиц с гематокритом выше 50% в основной группе составляла 70,7%, в контроле – 64%, что достоверно не различалось. Доля пациентов с гематокритом 50% и выше снизилась в основной группе до 37,9% ($p < 0,0001$), тогда как в контроле она уменьшилась лишь до 58%, что достоверно отличалось от контроля ($p = 0,007$).

В результате лечения с применением ПЦФ средний уровень гематокрита снизился после 2-й процедуры с исходного значения $49,7 \pm 0,8\%$ до $42,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$) и на 7-е и 21-е сутки исследования был более низким (соответственно $42,6 \pm 0,9$ и $43,2 \pm 0,85\%$), чем до лечения. В контрольной группе достоверных изменений уровня гематокрита не отмечено.

Уровень сатурации крови достоверно повысился уже после 1-й процедуры ПЦФ (с $92,5 \pm 0,3$ до $97,4 \pm 0,4\%$, $p < 0,01$), тогда как достоверные изменения SpO_2 в контроле определены лишь на 3-и сутки (с $93,5 \pm 0,35$ до $95,5 \pm 0,4\%$; $p < 0,05$). Уровень насыщения кислородом артериальной крови в основной группе оставался стабильно в пре-

делах нормальных значений в течение всего периода наблюдения. В контрольной группе отмечали постепенное увеличение SpO_2 .

После 2-й и 3-й процедур ПЦФ удалось достичь падения до референсных значений показателей липидного спектра (ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, КА), уровень которых сохранялся до конца лечения и был достоверно ниже, чем в группе контроля. Так, КА был исходно повышен в обеих группах ($4,1 \pm 0,12$ - в основной, $3,7 \pm 0,15$ - в контрольной). После 2-й процедуры КА снизился до референсных значений и составил $2,5 \pm 0,15$, что было достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,01$). Дальнейшее снижение КА до $1,7 \pm 0,1$ отмечено и после 3-й процедуры ПЦФ ($p < 0,01$), при этом нормальный уровень данного показателя сохранялся до 21-го дня исследования. На фоне базисного лечения КА понизился до нормального значения на 7-е сутки ($2,8 \pm 0,15$; $p < 0,05$), в дальнейшем существенно не изменялся и на 21-е сутки был достоверно выше, чем в основной группе ($p < 0,01$).

Концентрация эндотелина сыворотки снизилась почти до нормальных величин уже после 1-й процедуры ПЦФ ($0,13 \pm 0,025$ фмоль/л), а на 21-е

сутки составляла $0,07 \pm 0,025$ фмоль/л. Снижение этого показателя до нормы в контроле зарегистрировано только на 7-е сутки лечения. Аналогичной была динамика уровня D-димеров (специфических продуктов деградации фибрина, входящих в состав тромба), который нормализовался в основной группе после 1-й процедуры ПЦФ, а в контроле – на 7-е сутки.

Концентрация МДА (продукта перекисного окисления липидов) достоверно падала после каждой процедуры ПЦФ. В контрольной группе уровень МДА достоверно снизился лишь на 3-и сутки наблюдения и в дальнейшем изменялся незначительно.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Применение ПЦФ при ишемическом инсульте аргументируется нарушениями липидного обмена, увеличением уровня эндотелина и продуктов перекисного окисления липидов, изменениями показателей гемостаза и реологических свойств крови, выявленными при данном заболевании и коррелирующими с тяжестью клинических проявлений.

2. Проведенные исследования свидетельствуют о большей эффективности курса лечения с использованием ПЦФ, проводимого в остром периоде ишемического инсульта, что подтверждается более выраженной положительной клинической динамикой, а также сдвигами клинико-лабораторных показателей, отмеченных уже после первых процедур ПЦФ.

3. Представляется целесообразным более широкое применение ПЦФ в практике лечения острых цереброваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Т. 39. – № 1. – С. 128–133.
2. Карнеева О.В. Экстракорпоральные методы коррекции метаболических нарушений // Кремлевская медицина. – 2002. – № 2. – С. 9–13.
3. Скворцова В.И., Константинова Н.А., Зеленкина Л.И. и др. Криоглобулинемия и ее коррекция при остром ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2004. – № 10. – С. 47–54.
4. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: некоторые итоги и перспективы // Терапевтический архив: ежемесячный научно-практический журнал. – 2008. – Т. 80, № 10. – С. 5–8.
5. Суслина З.А., Танашиян М.М., Гераскина Л.А. Основные принципы лечения ишемического инсульта // Медицинская помощь. – 2000. – № 3. – С. 20–22.
6. Шарапов И.В., Бондарева З.Т. Плазмаферез в сочетании с тромбоцитаферезом в лечении больных ОИМ // Бюллетень Сибирского отделения Российской АМН. – 1995. – № 1. – С. 22–24.
7. Федин А.И., Румянцев С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. – М.: Медицинская книга, 2004. – 289 с.
8. Forconi S., Turchetti V., Cappelli R. et al. Haemorheological disturbances and possibility of their correction in cerebrovascular diseases // J. Mal. Vasc. – 1999. – Vol. 24, N 2. – P. 110–116.
9. Rossler A., Berrouschot J. et al. Potential of rheopheresis for the treatment of acute ischemic stroke when initiated between 6 and 12 hours // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4. – P. 358–362.
10. Schuff-Werner P., Holdt B. Selective hemapheresis, an affective new approach in the therapeutic management of disorders associated with rheological impairment: mode of action and possible clinical indications // Artif. Organs. – 2002. – Vol. 26. – P. 117–123.