

УДК 616.151.511-008.815-085.264.2.03

© Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ КУРСА ПЛАЗМООБМЕНОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНО ТЕРМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ АУТОПЛАЗМЫ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА.

И.М. УСТЬЯНЦЕВА, В.М. КРЕЙНЕС, Л.Е. ПАНИН, О.В. ПЕТУХОВА,
О.И. ХОХЛОВА, В.В. АГАДЖАНЯН

Государственный научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров СО РАМН,
г. Ленинск-Кузнецкий

Проанализированы изменения биохимических показателей в крови 56 больных острым инфарктом миокарда на фоне традиционного и комплексного лечения с использованием курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы. Показано, что комплексное лечение больных ОИМ с использованием курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы приводит к наиболее раннему снижению активности ферментов КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 в крови, что свидетельствует о сокращении периода восстановления функции миокардиоцитов. Использование курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы у больных острым инфарктом миокарда сопровождается отсутствием повышения концентрации глюкозы в крови за счет нормализации выработки инсулина, благоприятным воздействием на проявление стресс-реакции биологических систем организма, снижением индекса атерогенности. Оптимизация и эффективность терапии ОИМ на стационарном этапе лечения возможна с помощью включения в комплексное лечение курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы.

Ключевые слова: плазмообмен, аутоплазма.

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы в лечении больных с осложненным течением атеросклероза широко используются экстракорпоральные методы, в частности, плазмаферез (ПА). Показана высокая эффективность плазмафереза при ИБС с наличием тяжелой стенокардии [1,2], при гиперхолестеринемиях [3]. Однако использование объемного ПА в комплексной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) затруднено из-за возможности развития гипо- и диспротеинемии, ионного дисбаланса, снижения осмолярности крови и нарушений гемодинамики. Опасность таких осложнений требует сложной заместительной терапии, что ограничивает применение ПА в остром периоде заболевания [4]. В тоже время, известны способы экстракорпоральной гемокоррекции путем введения больному аутогенной экстракорпорально модифицированной плазмы после удаления из нее пула патогенных молекул методом криопреципитации [5]. Кроме того, значительного улучшения агрегатного состояния крови можно добиться после ее термомодификации (56 °С) за счет эффективного удаления фибриногена и термолабильных факторов свертывания при сохранении других компонентов [6]. Ранее нами было показано, что реинфузия такой плазмы больным с ОИМ

сопровождается существенным уменьшением клинических проявлений заболевания, снижением вязкости крови, ее коагуляционного и агрегационного потенциала [6]. В тоже время, вопрос о влиянии модифицированной плазмы на гормональный, ферментативный и липидный спектр у больных ОИМ требует отдельного изучения.

Исходя из вышеизложенного, нами были предприняты исследования по изучению динамики активности органоспецифических ферментов, содержания глюкозы, инсулина, кортизола, а также показателей липидного обмена в крови больных ОИМ на фоне комплексного лечения с использованием курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы для оценки эффективности такой гемокоррекции.

МЕТОДИКА. Обследовано 56 больных с первичным крупноочаговым и трансмуральным ОИМ (мужчины в возрасте 42-66 лет). В исследование включали пациентов с сопутствующей патологией, которая могла бы повлиять на течение заболевания, центральную и периферическую гемодинамику. У всех больных диагноз был верифицирован с помощью клинико-инструментальных методов исследования. Первую группу составили 24 больных, которые получали общепринятую медикаментозную терапию, включающую нитраты, антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, антиаритмические средства. Вторую группу составили 32 больных, в комплексное лечение которых был включен курс плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы (ПЭТМАТ). Показанием к ее проведению являлось наличие гиперкоагуляционного синдрома.

При проведении ПА методом непрерывно-поточного центрифугирования на фракционаторе клеток крови ПФ- 0,5 (Россия) в качестве антикоагулянта использовали глюгидир в соотношении с кровью 1:8, соответственно. Курс состоял из трех сеансов ПА, проводимых на 1, 2, 3-и сутки после начала ангинозного приступа. При этом, во время первого сеанса удаляли 800 мл плазмы с замещением объема циркулирующей плазмы (ОЦП) равным объемом раствора Рингера, во время второго и третьего сеанса удаляли 1200 и 1600 мл плазмы, соответственно, с восполнением ОЦП термически модифицированной аутоплазмой ($t=56^{\circ}\text{C}$) и 400 мл раствора Рингера. Инфузию солевого раствора начинали одновременно с эксфузией крови, инфузию термомодифицированной аутоплазмы - после удаления 1/4 ОЦП. Окончание инфузии соответствовало моменту полного освобождения контура аппарата от крови. В течение всей процедуры поддерживали изоволемический режим: сумма объемов реинфузируемых клеток и замещающих растворов была равна объему эксфузии. За курс удаляли, модифицировали и реинфузировали около 1- 1.5 объема циркулирующей плазмы. Плазму, полученную во время ПА, инкубировали в стерильном стеклянном флаконе в водяной бане при $t=56^{\circ}\text{C}$ в течение 1 мин после прогревания всего объема. Образовавшийся осадок удаляли центрифугированием флаконов с плазмой в течение 5 мин при 700 g. Термомодифицированную аутоплазму использовали для реинфузии при проведении следующего сеанса плазмафереза.

Взятие крови для исследований производилось при поступлении больных в стационар, на 1, 2, 3, 4, 5, 10 и 20-ые сутки. В крови определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ и ЛДГ-1), креатинфосфокиназы (КФК), содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) автоматизированными методами на анализаторе "HITACHI-704" (Япония) с использованием реактивов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия). Содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с использованием наборов фирмы "Boehringer Mannheim" (Германия) [7]. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по [8]. Концентрацию апо-AI и апо-B оценивали турбидиметрическим методом по [9] с помощью наборов фирмы "Dialab" (Австрия).

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови больных ОИМ и здоровых доноров (n=20) проводили с использованием иммуноферментных тест-систем "Fenzia" фирмы "Orion Diagnostica" (Финляндия) на анализаторе Bioscreen /iEMS-reader фирмы "Labsystems" (Финляндия). Содержание инсулина в сыворотке крови больных ОИМ и здоровых доноров (n=20) определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии АН Беларуси, содержащих J-125 инсулин и реагент "рио-ИНС-ПГ1251". Подсчет радиоактивности проб производили на счетчике "Tracor Analytic 1285" (США-Голландия). Цифровой материал обработан статистически с использованием t- критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Динамика активности ферментов в сыворотке крови больных в период традиционного и комплексного лечения с использованием ПЭТМАТ представлена в табл.1. Статистически достоверное повышение активности КФК было зарегистрировано на первые сутки у пациентов, как в группе сравнения, так и в основной группе, соответственно, на 222 и 335% ($P<0,05$). На фоне традиционного медикаментозного лечения активность КФК снижалась постепенно и на 10-20-ые сутки была в среднем на 57% ниже исходной ($P<0,05$). В отличие от группы сравнения у больных на фоне комплексного лечения с использованием ПЭТМАТ более выраженное уменьшение активности КФК (на 72%) отмечали уже на 4-ые сутки, а перед выпиской из стационара активность этого фермента была на 86% ($P<0,05$) меньше исходного значения. Изменения активности ЛДГ, ЛДГ-1 в период с первы по десятые сутки аналогичны. К концу наблюдения у больных группы сравнения активность ЛДГ и ЛДГ-1 не отличалась от исходной, тогда как после курса ПЭТМАТ активность этих ферментов была снижена, соответственно, на 20% и 14% ($P<0,05$) по отношению к исходным значениям. По-видимому, уменьшение ферментативной активности КФК, ЛДГ, ЛДГ-1 в сыворотке крови больных основной группы на 20-е сутки могло свидетельствовать о менее выраженном повреждении миокардиоцитов, поскольку условием для прогрессивного выхода ферментов в кровь являются необратимые изменения их мембран, после чего следуют и необратимые изменения самих клеток [10,11].

Таблица 1. Изменения активности ферментов ($M \pm m$) в крови у больных ОИМ (n=56) в период традиционного стационарного лечения (I группа) и комплексного лечения с использованием ПЭТМАТ (II группа).

Показатели	Гр	Исходные значения	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	10 сутки	перед выпиской
КФК, Е/л	I	633,50 \pm 39,01	2043,4 \pm 380,4*	1230,6 \pm 242,12	758,40 \pm 154,25	605,70 \pm 148,6	273,10 \pm 79,8	270,20 \pm 23,3
	II		2752,7 \pm 457,5	1564,9 \pm 03,47	658,50 \pm 226,15	177,10 \pm 79,8	191,20 \pm 80,1	86,91 \pm 12,4
ЛДГ, Е/л	I	466,70 \pm 17,56	1532,9 \pm 301,9	1784,4 \pm 240,50	1404,6 \pm 238,02	1229,4 \pm 192,4	825,50 \pm 143,9	728,90 \pm 146,2
	II		2269,7 \pm 314,2	2126,6 \pm 274,50	1296,9 \pm 204,50	680,1 \pm 84,8	663,90 \pm 40,3	374,27 \pm 40,2
ЛДГ-1, Е/л	I	241,50 \pm 15,67	774,20 \pm 155,8	906,50 \pm 120,56	783,20 \pm 134,40	551,00 \pm 85,3	317,10 \pm 28,9	270,20 \pm 23,3
	II		1164,6 \pm 65,9	1058,1 \pm 39,90	665,80 \pm 113,37	419,30 \pm 58,7	326,40 \pm 27,5	207,90 \pm 13,7

Примечание: (*) - достоверность различий по сравнению с исходными значениями ($P<0,05$), (#) - достоверность различий по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию ($P<0,05$).

При анализе динамики изменений концентрации глюкозы выявлено достоверное её повышение у больных группы сравнения в период с первые по четвертые сутки, соответственно, на 68-47% ($P<0,05$) по отношению к исходной величине (Рис.). В дальнейшем содержание глюкозы в крови постепенно уменьшалось и перед выпиской больных из стационара оказалось ниже исходного значения на 13% ($P<0,05$). Включение ПЭТМАТ в программу лечения больных ОИМ не сопровождалось повышением концентрации глюкозы в крови, вероятно, за счет нормализации выработки инсулина. Так, концентрация инсулина в крови больных группы сравнения была повышена на первые и пятые сутки заболевания, соответственно, на 45 и 36 % ($P<0,05$) в сравнении с величиной у здоровых доноров. К десятым суткам эти различия нивелировались. У больных основной группы увеличение концентрации инсулина наблюдали только на первые сутки, когда уровень гормона оказался выше, чем у здоровых доноров на 34% ($P<0,05$) (Рис.). По-видимому, выработка большего количества инсулина на первые сутки у больных сравниваемых групп была необходимой для достижения равновесной концентрации глюкозы. Известно, что инсулин активирует синтез липидов непосредственно, и опосредованно через углеводный обмен, индуцируя ключевые ферменты гликолиза и пентозофосфатного пути. При гиперинсулинемии возникает дефицит рецепторов к инсулину, клетки становятся резистентными к действию этого гормона, снижается

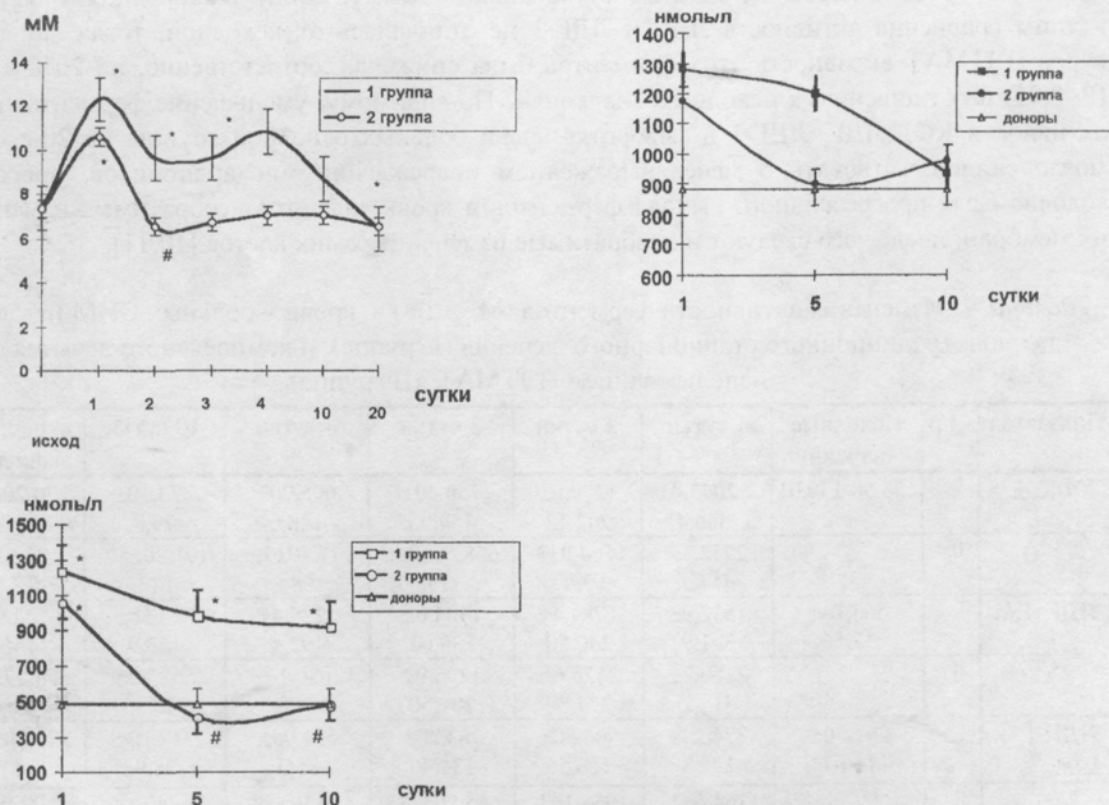


Рисунок.

Динамика содержания глюкозы (I), инсулина (II), кортизола (III) в крови больных ОИМ на фоне традиционного (1 группа) и комплексного лечения с использованием курса ПЭТМАТ (2 группа). (*) и (#) - достоверные различия в сравнении с исходными и контрольными значениями ($P<0.05$).

активность гексокиназы в жировой ткани, скелетной мышце и печени, что ведет к замедлению захвата и утилизации глюкозы клетками этих тканей [12]. Вероятно, следствием этого процесса явилось выраженное увеличение глюкозы в крови пациентов на фоне традиционного лечения в период с первых по десятые сутки. Отсутствие этого эффекта у больных после курса ПЭТМАТ подтверждалось уменьшением концентрации инсулина на 25 % ($P<0,05$) на пятые сутки относительно величины этого показателя у пациентов в группе сравнения в этот же период наблюдения.

В результате традиционного лечения концентрация кортизола незначительно уменьшалась на протяжении десяти суток наблюдения относительно исходного уровня. У больных после курса ПЭТМАТ содержание кортизола снижалось на 5-ые и 10-ые сутки по отношению к исходному значению, соответственно, на 62 и 55% ($P<0,01$), что было в 2,4 и 2 раза ($P<0,05$) меньше контрольных значений в аналогичные периоды наблюдения, соответственно (Рис. 1). Значительное повышение концентрации кортизола в крови больных ОИМ на фоне традиционного лечения, по-видимому, могло косвенно свидетельствовать о более выраженной стресс-реакции. Снижение концентрации кортизола у больных после курса ПЭТМАТ, возможно, было связано с благоприятным регуляторным воздействием гипоталамико-надпочечникового адаптационно-приспособительного механизма.

Динамика показателей липидного обмена в крови больных ОИМ под влиянием курса ПЭТМАТ представлена в табл.2. На протяжении всего периода наблюдения содержание

Таблица 2. Динамика показателей липидного обмена в крови больных ОИМ ($n=56$) на фоне традиционного (I группа) и комплексного (II группа) лечения с использованием ПЭТМАТ

Показатель	Гр.	Исходные значения	От начала лечения	
			5 сутки	10 сутки
ОХС, ммоль/л	I	4.97 ± 0.63	4.44 ± 0.46	4.23 ± 0.38
	II	5.77 ± 0.45	$4.54\pm0.31^*$	$5.04\pm0.26^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	I	1.85 ± 0.08	1.04 ± 0.09	1.09 ± 0.08
	II	1.84 ± 0.14	$2.27\pm0.14^* \#$	$1.53\pm0.15\#$
ХС ЛПНП, ммоль/л	I	2.94 ± 0.24	3.07 ± 0.44	2.83 ± 0.24
	II	3.74 ± 0.37	$2.44\pm0.30^*$	$2.79\pm0.32^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	I	0.18 ± 0.02	$0.33\pm0.03^*$	$0.43\pm0.09^*$
	II	0.19 ± 0.04	0.29 ± 0.05	0.32 ± 0.08
ТГ, ммоль/л	I	0.95 ± 0.20	$1.43\pm0.23^*$	$1.61\pm0.12^*$
	II	0.90 ± 0.09	$1.13\pm0.06^*$	$1.05\pm0.07 \#$
ИА	I	2.33 ± 0.13	$3.44\pm0.12^*$	2.98 ± 0.24
	II	2.16 ± 0.01	$1.94\pm0.03^* \#$	$2.04\pm0.03^* \#$
Апо-АI, г/л	I	2.06 ± 0.15	$1.51\pm0.06^*$	1.68 ± 0.38
	II	1.05 ± 0.09	$1.11\pm0.17\#$	1.35 ± 0.23
Апо-В, г/л	I	0.46 ± 0.05	0.47 ± 0.06	0.43 ± 0.01
	II	0.57 ± 0.03	0.47 ± 0.01	0.64 ± 0.06

Примечание: (*) и (#) - достоверные различия по сравнению, соответственно, с исходными и контрольными значениями: (*, #) - $P<0,05-0,001$.

ОХС и ХС ЛПНП в крови больных группы сравнения не изменялось. У больных основной группы в период 5-10-ые сутки содержание ОХС и ХС ЛПНП постепенно снижалось, соответственно, на 21-12% и 35-26% ($P<0,05$), что могло быть следствием улучшения транспортной роли ЛПВП за счет выведения холестерина из кровотока [3]. Данное

предположение подтверждалось увеличением ХС ЛПВП к пятым суткам на 23% ($P<0,01$) в сравнении с исходным значением у больных до проведения курса ПЭТМАТ. На фоне традиционного лечения на пятые и десятые сутки увеличивалось содержание ТГ, соответственно, на 50-70% ($P<0,01-0,05$). После проведения курса ПЭТМАТ с использованием термомодифицированной аутоплазмы увеличение содержания ТГ было зарегистрировано также на пятые сутки, однако, уровень этого показателя возрастал на 25% ($P<0,05$) в сравнении с исходным значением. При этом наиболее значительное увеличение содержания ТГ в крови больных на фоне традиционного лечения могло быть следствием выраженного нарушения метаболизма липопротеидов, которое приводило к ухудшению выведения и распада липидов в форме ЛПОНП [14]. Это предположение подтверждалось зарегистрированным увеличением содержания ХС ЛПОНП на пятые и десятые сутки от начала лечения, соответственно, на 83% ($P<0,01$) и 139% ($P<0,05$) по отношению к исходному значению у больных на фоне традиционной терапии.

Положительное влияние ПЭТМАТ в комплексном лечении больных инфарктом миокарда нашло отражение в снижении индекса атерогенности на пятые и десятые сутки, соответственно, на 10 и 6% ($P<0,001$) и в уменьшении содержания апо-В на 28% ($P<0,05$) к пятым суткам. На протяжении всего периода наблюдения содержание апо-АІ у больных основной группы практически не отличалось от исходного, что могло свидетельствовать о сохранении структуры и функциональных свойств ЛПВП [11,12], тогда как у больных на фоне традиционного лечения содержание апо-АІ уменьшалось на пятые сутки на 27% ($P<0,05$) в сравнении с исходным значением этого показателя. Можно предположить, что ЛПВП в крови больных после курса ПЭТМАТ в большей степени, чем у больных в ходе традиционного лечения, способны связывать свободный холестерин.

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что комплексное лечение больных ОИМ с использованием курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы приводит к более раннему снижению активности ферментов КФК, ЛДГ, ЛДГ-І в крови, что свидетельствует об уменьшении цитолитического повреждения миокардиоцитов, находившихся под влиянием ишемии. Использование курса ПЭТМАТ в комплексном лечении больных с ОИМ не сопровождается повышением концентрации глюкозы в крови. Это может быть обусловлено нормализацией выработки инсулина, а также благоприятным воздействием на проявление стресс-реакции биологических систем организма и метаболизм липидных компонентов липопротеидов со снижением индекса атерогенности. Оптимизация и эффективность терапии ОИМ на стационарном этапе лечения возможна с помощью включения в комплексное лечение курса плазмообменов экстракорпорально термически модифицированной аутоплазмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курпешев О.К. (1996). Клин.мед.- N1. 14-16.
2. Курсакова Н.Н., Рождественская Е.Д. (1992 Тер.архив.-). N12. 20-23.
3. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В. (1993). Гематол. и трансфузиол.- N9. 42-45.
4. Абдулаев А.А., В.А.Люсов (1994). Кардиология.-N 4. 1-15.
5. Гендель Л.Л., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я., Дерушова Т.В. "Способ очистки плазмы крови" Пат. 2014847 РФ, МКИ 53 0 5 А 61 М1/36.

6. Кравченко А.И., Хохлова О.И., Устьянцева И.М., Петухова О.В. и др. (1997) Сборник науч.труд. кафедры новых медицинских технологий, посвященный 70-летию Новокузнецкого ГИДУВа.- Ленинск-Кузнецкий -Новокузнецк.-С.150-156.
7. Assmann G. (1982).- Fettstoffwechsel und Atherosklerose.- Stuttgart: Schattauer, pp.155-156.
8. Климов А.Н. (1981). Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.-М., 283
9. Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S.G. et al. (1974).-Clin.Chem. 20.-470-471.
10. Вилкинсон Д. (1981).- Принципы и методы диагностической энзимологии/ Пер. с англ.- М.:Медицина, 624 с.
11. Мусил Я. (1985). Основы биохимии патологических процессов.- М.:Медицина, 432 с.
12. Foster D. (1989). New Engl.J.Med.- 320. 733-734.
13. Wood P. D., Haskell W.I. (1979). Lipids.- 14.- 417-418.
14. Соловьев А.А., Федорова Е.Л. (1991). Реактивность и пластичность органов и тканей в патологии и эксперименте.- Нижний Новгород, 78-82.

THE EFFECTS OF PLASMA EXCHANGES OF EXTRACORPOREAL THERMALLY MODIFIED AUTOPLASMA ON DYNAMICS OF HORMON-METABOLIC HOMEOSTASIS INDEXES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

I.M.USTYANTSEVA, V.M.KREINES, L.E. PANIN, O.V.PETUKHOVA,
O.I.KHOKHLOVA,V.V.AGADJANYAN

State Scientific-and-Clinical Center of Coal Miners' Health Protection of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences,Leninsk-Kusnetsky,Russia

Changes of biochemical indexes in the blood of 56 patients with acute myocardial infarction against the background of conventional and complex treatment using plasma exchange of extracorporeal-thermally modified autoplasm have been analysed.The findings show that complex treatment of patients with AMI, using plasma exchange of extracorporeal-thermally modified autoplasm, leads to much earlier decrease of KPK, LDH, LDH-1 enzyme activity in blood;it indicates the reduction of the period of myocardiocyte function restoration.The usage of plasma exchange of extracorporeal-thermally modified autoplasm in patients with acute myocardial infarction is accompanied by the absence of increase of glucose concentration in blood (owing to the normalization of insulin production), favourable influence on stress-reaction of biological systems of organism,decrease of atherogenity index. Optimisation and efficiency of AMI therapy during treatment in the hospital is possible,with plasma exchange of extracorporeal-thermally modified autoplasm included in complex therapy.

Key words: plasma exchanaze, antoplasma