

Влияние плазмафереза на периферический кровоток и липидный обмен больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в сочетании с ИБС

*Кафедра факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
e-mail: Andozhskaya@mail.ru*

Реферат

Социальная значимость заболеваемости облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) заключается в большой распространенности и тяжести его течения, приводящей к ранней инвалидизации лиц работоспособного возраста. Применяемые в настоящее время методы консервативной терапии ОАСНК часто неэффективны или противопоказаны, поэтому все чаще стали применяться экстракорпоральные методы лечения. Разработанный нами способ дискретного плазмафереза для лечения больных с сочетанием ОАСНК и ИБС позволяет избежать нежелательных гемодинамических перепадов у амбулаторных больных и эффективно улучшает периферический кровоток как в ближайшем, так и отдаленном периоде, что не коррелирует с изменениями липидного обмена в процессе лечения. Улучшение периферического кровотока при лечении предложенным способом обратно пропорционально тяжести ишемии нижних конечностей.

Ключевые слова: атеросклероз, микроциркуляция, плазмаферез, липидный обмен.

Andozhskaya Y. S.

Influence of the plasmapheresis on the peripheral blood flow and lipids metabolism at patients with peripheral occlusive diseases combined with heart ischaemic diseases

*Chair of faculty surgery, Saint-Petersburg State Medical University named by I. P. Pavlov
e-mail: Andozhskaya@mail.ru*

Abstract

Wide spread and severity of complications of peripheral occlusive diseases (PAD) are make a social significance of the problem among the working people. The conservative treatment often has no effect or can not be used due to the side effects. So extracorporeal methods of therapy are used more often now. The discreet plasmapheresis way was suggested by us in order to puss haemodynamic over fall on ambulance patients with PAD combined with heart ishaemic diseases. This method has improved peripheral blood flow without of correlation with lipids metabolism and more effective on patients with more severe ischemia.

Keywords: atherosclerosis, microcirculation, plasmapheresis, lipids metabolism.

Введение

Облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК) страдает приблизительно 7,5 % мужского населения [2, 11, 13, 23]. У 30–35 % из них через 5–7 лет от начала заболевания развивается критическая ишемия конечностей, которая в 25 % случаев требует ампутации. Летальность составляет 8,8–20,4 % при высоком уровне последних, а 5-летняя выживаемость — 40 % [7, 8, 17]. Применяемые в настоящее время методы консервативной терапии облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в основном направлены на улучшение микроциркуляции в ишемизированных тканях конечностей за счет улучшения реологических свойств крови и нормализации липидного обмена.

Снижение смертности более чем на 50 %, достигнутое за последние 20 лет в США и в Финляндии, сопровождалось снижением среднего уровня холестерина в крови у взрослого населения (20 лет и старше) с 220 мг/дл в 1960–1962 гг., до 205 мг/дл в 1988–1991 гг. Общая разница составила 15 мг/дл за 20 лет. Эти 15 % снижения уровня холестерина у среднего американца внесли существенный вклад в снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 50 %. Сведения представлены во втором отчете Национальной службы США по здоровью и питанию взрослого населения [11, 25].

Однако прием липидокорректирующих препаратов приводит лишь к замедлению развития атеросклероза

тического процесса [26, 27]. К тому же назначение статинов часто лимитировано в связи с возможностью возникновения побочных эффектов [12]. Назначение статинов подавляет уровень печеночных энзимов, что может привести к гепатотоксикозу [12]. Также имеется ряд противопоказаний к одновременному назначению статинов и некоторых субстанций, что ограничивает их использование и требует снижения дозы при их назначении. Например, конкурирующая терапия эритромицином, циклоспорином, ниацином и фибратами значительно повышает риск миопатий у пациентов получавших статины [12]. Ни один из статинов не может использоваться во время беременности, по крайней мере, в их обычной эффективной дозировке [12].

Поэтому на современном этапе методы экстракорпоральной гемокоррекции заняли особое место в клинической практике. Они дают возможность селективного и многофакторного воздействия, а также суммации полученных эффектов, позволяют значительно улучшать микроциркуляцию [3, 4, 12]. На эффективность применения плазмафереза (ПФ) в лечении атеросклероза и его проявлений впервые было указано Томпсоном в 1967 г. [14].

Теоретически обосновал применение плазмафереза в лечении сосудистых поражений J. A. Dogmady в 1982 г. [20]. ПФ улучшает гемодинамику на уровне имеющихся артериальных стенозов и ниже уровня стенозов и окклюзий, что связано с улучшением реологических свойств крови [6, 16, 24]. При ПФ происходит снижение содержания фибриногена, холестерина, триглицеридов сыворотки крови и улучшение деформируемости эритроцитов [6, 16, 18–20, 24]. Основным показанием к проведению ПФ при ОАСНК является нарушение реологических свойств крови, выявляемое у большинства больных, у которых признаками нарушений вязкостных свойств плазмы являются гиперфибриногенемия и наличие в кровотоке растворимого фибрина [9, 10, 21, 22].

Цель исследования

Исследование изменений показателей микроциркуляции и липидного обмена при лечении с помощью разработанного нами способа дискретного ПФ у больных с сочетанием ОАСНК и ИБС в зависимости от тяжести ишемических изменений.

Материал и методы исследования

Были обследованы 70 больных с ОАСНК и ИБС, которые были разделены на три группы по тяжести ишемии опираясь на значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и тяжести ишемии, согласно классификации Фонтейна–Покровского [15]. В I группу вошли 15 больных с $\text{ЛПИ} > 0,9$, во II группу — 38 больных с $0,3 < \text{ЛПИ} < 0,9$, а в III группу — 14 больных с $\text{ЛПИ} < 0,3$, но без трофических изменений.

Систолическое давление на лодыжке (СД) до и после ПФ измеряли с помощью доплерографических датчиков 10 МГц и прибора «Минимакс Допплер-К», ЛПИ определяли по формуле

$$\text{ЛПИ} = \text{АД на лодыжке} / \text{АД на предплечье}.$$

До и после ПФ измеряли МЦ на ногтевом валике первого пальца ишемизированных стоп с помощью ультразвукового микроциркуляторного доплера «Минимакс Допплер-К», датчика 20 МГц. Оценивали изменение регистрируемых прибором показателей периферического кровотока: V_{as} — максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости, V_{am} — средняя скорость по кривой средней скорости, V_{akd} — конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости; объемный кровоток — Q_{m} или средняя скорость объемного кровотока по кривой средней скорости и RI — индекс периферического сопротивления — индекс Пурсело, отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения в условных единицах.

С целью оценки нарушений липидного обмена определяли изменения общего холестерина и его фракций с определением K — коэффициента атерогенности по Климову [5] до и после ПФ:

$\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}$.

Общий $\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}$.

$$K = \text{ХС ЛПВП} = \text{ХС ЛПВП}.$$

Во избежание нежелательных гемодинамических перепадов у амбулаторных больных, с целью удаления избыточного количества холестерина из циркулирующей крови и улучшения периферического кровотока в ишемизированных конечностях, лечебный ПФ выполняли с помощью разработанного нами способа: в начале каждого сеанса больному вводили 50–60 мл физиологического раствора, при этом за сеанс удаляли от 300 до 900 мл плазмы, причем во время первого сеанса — не более 300 мл; плазму получали путем центрифугирования на рефрижераторной центрифуге при скорости вращения 1500 об./мин при $t + 4^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин, возмещение производили физиологическим раствором из расчета 1:1. Всего проводили 5–6 сеансов ПФ с интервалом не менее 3 и не более 5 дней, постепенно доводя объем удаляемой плазмы до 1–1,5 ОЦП.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было выявлено, что у больных I группы скоростные показатели после сеанса ПФ значительно снижались (табл. 1). У больных II и III групп скоростные показатели возрастали (табл. 2.) Показатели объемного кровотока Q_{m} также значительно снижались после сеанса ПФ у больных I группы (табл. 1), но несколько повышались у больных II группы (табл. 2) и значительно повышались у больных III группы (табл. 3). Показатели периферического сопротивления RI , наоборот, значительно снижались у больных II и III групп (табл. 2; 3), но повышались у больных I группы (табл. 1). ЛПИ у больных с ИБС и ОАСНК значительно возрастал во II и III (табл. 2; 3), но практически не изменился в I группе (табл. 1).

После курса ПФ у больных I группы, так же как и у больных, лечившихся 5 лет, изменения показателей МЦ остались прежними по отношению к исходным и

Изменения показателей микроциркуляции и ЛПИ у больных I группы после лечения методом плазмафереза

Таблица 1

Показатель	До лечения	После сеанса ПФ/р	После курса ПФ /р	После 5 лет ПФ /р
Vas, см/с	2,93±0,72	2,4±0,2 / 0,016	2,53±0,26 / 0,059	2,48±0,29/0,033
Vam, см/с	1,98±0,78	1,43±0,099/0,016	1,58±0,15 / 0,077	1,54±0,25/0,042
Vakd, см/с	1,86±0,48	1,37±0,34 / 0,001	1,58±0,26 / 0,066	1,45±0,2/ 0,005
Qm, мл/с	0,014±0,0039	0,0112±0,0008/0,006	0,0126±0,0015/0,033	0,0125±0,0023/0,039
RI, усл. ед.	0,69±0,07	0,75±0,056 / 0,0004	0,68±0,067 / 0,893	0,70±0,077/0,422
ЛПИ, усл. ед.	0,94±0,015	0,98±0,088/<0,0001	1,07±0,23/<0,0001	1,2±0,14/<0,0001

Изменения показателей микроциркуляции и ЛПИ у больных II группы после лечения методом плазмафереза

Таблица 2

Показатель	До лечения	После сеанса ПФ/р	После курса ПФ /р	После 5 лет ПФ /р
Vas, см/с	2,47±0,51	2,78±0,59/<0,0001	2,87±0,49/<0,0001	2,73±0,23/ 0,0002
Vam, см/с	1,44±0,32	1,69±0,35/<0,0001	1,76±0,23/<0,0001	1,62±0,17/ 0,0001
Vakd, см/с	1,42±0,4	1,65±0,47/<0,0001	1,8±0,37/<0,0001	1,65±0,29/ 0,0006
Qm, мл/с	0,011±0,02	0,017±0,022/0,136	0,015±0,004/<0,0001	0,013±0,001/0,0001
RI, усл. ед.	0,77±0,08	0,71±0,087/<0,001	0,67±0,079/<0,0001	0,72±0,072/ 0,0002
ЛПИ, усл. ед.	0,64±0,12	0,75±0,12/<0,0001	0,810,084/<0,0001	0,79±0,085/0,0002

Изменения показателей микроциркуляции и ЛПИ у больных III группы после лечения методом плазмафереза

Таблица 3

Показатель	До лечения	После ПФ/р	После курса ПФ /р	После 5 лет ПФ/р
Vas, см/с	2,19±0,34	2,99±0,84 / 0,002	3,30±0,91/0,0006	3,58±1,13 /0,018
Vam, см/с	1,31±0,29	1,74±0,41/0,0005	1,87±0,56 / 0,002	2,06±0,76 /0,015
Vakd, см/с	1,15±0,51	1,73±0,46/0,0002	1,9±0,72/0,001	2,02±0,99 / 0,02
Qm, мл/с	0,0105±0,0022	0,0134±0,0034/0,003	0,0156±0,0067/0,011	0,0259±0,023/0,133
RI, усл. ед.	0,81±0,08	0,73±0,052/0,0005	0,69±0,066/0,0002	0,67±0,065/0,002
ЛПИ, усл. ед.	0,13±0,06	0,21±0,083/<0,0001	0,27±0,07/<0,0001	0,23±0,087/0,006

несколько улучшились по сравнению с показателями МЦ после одного сеанса ПФ, однако RI практически не изменилось по сравнению с исходным, а ЛПИ значимо возрос.

У больных II и III групп скоростные показатели значимо повышались после курса ПФ, и эта тенденция сохранялась у больных, продолжавших лечиться в течение 5 лет. Qm у больных II и III групп значимо повышался после курса, но незначительно — у больных III группы после 5 лет лечения. Снижение RI и повышение ЛПИ в этих группах было значимым как после курса ПФ, так и после 5 лет лечения.

Полученные данные свидетельствуют о наибольшей целесообразности применения метода ПФ у больных у больных II и III групп.

В результате сравнительного анализа изменений липидного обмена было выявлено, что общий холестерин после сеанса ПФ снижался у больных I и III групп преимущественно за счет ЛПНП (табл. 4; 6).

Во II группе снижение общего холестерина и ЛПНП было не столь значимо (табл. 5), так как большинство больных этой группы получали гиполипидемическую терапию до начала лечения (липримар 10 мг в сутки).

Отмечалось снижение ЛПВП во всех трех группах больных (табл. 4–6), однако наименее значимое у больных III группы (табл. 6), что свидетельствует о преимущественном удалении ЛПНП у больных с тяжелой ишемией конечностей. К атерогенности изменялся соответственно изменениям общего холестерина и ЛПНП, т. е. снижался у больных I и III групп и менее значимо у больных II группы (табл. 4–6).

После курса ПФ общий холестерин, ЛПНП и К атерогенности у больных I и II групп оставались сниженными по сравнению с исходными данными, но повышались по сравнению со значениями после сеанса ПФ. ЛПВП значимо снижались у больных I группы и незначимо в III группе.

Изменения липидного обмена у больных I группы
при лечении методом плазмафереза

Таблица 4

Показатель	До лечения	После сеанса ПФ/р	После курса ПФ/р.	После 5 лет ПФ/р
Общий холестерин, ммоль/л	7,31±0,54	5,32±0,86/<0,0001	5,47±0,99/0,018	5,98±0,78/0,188
ЛПНП, ммоль/л	93,24±23,6	63,49±21,63/<0,0001	55,6±8,07/0,004	83,3±23,1/0,246
ЛПВП, ммоль/л	1,88±0,43	1,66±0,42/0,0001	1,38±0,37/0,001	1,1±0,27/0,0005
К атерогенности, усл. ед.	4,21±2,51	2,69±1,65/0,0001	3,39±0,9/0,018	4,04±1,6/0,608

Изменения липидного обмена у больных II группы
при лечении методом плазмафереза

Таблица 5

Показатель	До лечения	После сеанса ПФ/р	После курса ПФ/р.	После 5 лет ПФ/р
Общий холестерин, ммоль/л	7,99±0,86	6,79±1,14/<0,0001	7,58±1,49/0,172	8,03±1,87/0,696
ЛПНП, ммоль/л	77,35±19,7	72,96±18,18/0,023	86,25±23/0,013	100,4±21,46/0,002
ЛПВП, ммоль/л	1,67±0,68	1,33±0,58/0,0001	1,1±0,54/0,0001	0,8±0,32/<0,0001
К атерогенности, усл. ед.	4,98±2,72	4,59±2,52/0,01	5,69±2,66/0,22	7,18±3,07/0,019

Изменения липидного обмена у больных III группы
при лечении методом плазмафереза

Таблица 6

Показатель	До лечения	После сеанса ПФ/р	После курса ПФ/р.	После 5 лет ПФ/р
Общий холестерин, ммоль/л	8,04±0,94	7,01±1,15/0,0001	7,44±0,86/0,007	7,5±1,28/0,197
ЛПНП, ммоль/л	88,41±11,77	68,84±14,62/0,0002	82,62±20,5/0,175	85,39±16,79/0,893
ЛПВП, ммоль/л	1,9±0,46	1,62±0,42/0,189	1,31±0,49/0,173	1,17±0,46/0,129
К атерогенности, усл. ед.	5,04±2,55	3,04±1,55/0,0005	4,57±3,13/0,677	4,55±3,39/0,99

У больных II группы при незначительном снижении общего холестерина и значимом ЛПВП, ЛПНП и К атерогенности повышались, что, скорее всего, свидетельствует в пользу выброса в кровь ЛПНП из пристеночных слоев сосудистой стенки, так на II стадии атеросклеротические бляшки еще не кальцинированы и могут подвергаться регрессии.

После 5 лет лечения ПФ в I и III групп изменения липидного обмена были аналогичными как после курса лечения, а у больных II группы при продолжающемся незначимом снижении ЛПВП общий холестерин, ЛПНП и К атерогенности повышались, последние два значимо.

Выводы

1. Применение дискретного плазмафереза по разработанной методике является эффективным при лечении больных с ОАСНК в сочетании с ИБС как в ближайшем, так и отдаленном периоде.

2. Применение дискретного плазмафереза наиболее целесообразно у больных со II и III степенью ишемии по Фонтену–Покровскому, так как улучшает периферический кровоток обратно пропорционально степени тяжести ишемии конечностей и не имеет прямой корреляционной зависимости с изменениями липидного обмена.

1. Аронов, Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний / Д. М. Аронов // Инфаркту НЕТ: каталог. — М., 2007. — С. 1.
2. Бокерия, Л. А. Микрохирургия при поражениях артерий дистального сосудистого русла / Л. А. Бокерия, А. А. Спиридонов, К. Г. Абалмасов. — М.: НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. — 56 с.
3. Гуревич, К. Я. Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции / К. Я. Гуревич, Н. А. Беляков, А. А. Соколов // Эфферентная терапия. — 2004. — № 3. — С. 26–36.
4. Журавлев, В. А. Трансфузиологические операции / В. А. Журавлев, Е. П. Сведенцов, В. П. Сухоруков. — Киров, 1981. — С. 5
5. Климов, А. Н. Липиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб.: ПитерПресс, 1996. — С. 304.
6. Клячкин, М. Л. Механизмы положительного клинического эффекта плазмафереза при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей / М. Л. Клячкин [и др.] // Кардиология. — 1992. — Т. 32. — № 2. — С. 68–72.
7. Кохан, Е. П. Поясничная симпатэтомия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и сахарным диабетом / Е. П. Кохан [и др.] // Клин. хир. — 1990. — № 7. — С. 69–71.
8. Кошкин, В. М. Амбулаторное лечение атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей / В. М. Кошкин // Ангиол. и сосудистая хирургия. — 1998. — № 1. — С. 106.
9. Литманович, К. Ю. Некоторые итоги применения лечебного плазма- и эритроцитафереза у больных с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий конечностей / К. Ю. Литманович [и др.] // Вестн. хирургии. — 1989. — № 8. — С. 120–124.
10. Парфенов, А. С. Гемореология атеросклероза: механизмы формирования гемореологических нарушений, лабораторные методы диагностики, контроль терапии: дисс. в виде науч. докл. д-ра мед. наук / А. С. Парфенов. — М., 1998. — 67 с.
11. Покровский, А. В. Критическая ишемия / А. В. Покровский [и др.] // Итоги XX века: Материалы III Международ. конгр. северных стран и регионов. — Петрозаводск, 1999. — С. 120.
12. Преображенский, Д. В. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Ч. II: Проблема эффективности и безопасности статинов / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 11. — С. 75–85.
13. Савельев, В. С. О роли и принципах консервативной терапии больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В. С. Савельев, В. М. Кошкин, Л. И. Богданец // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1990. — № 12. — С. 49–51.
14. Томпсон, Г. Р. Руководство по гиперлипидемии / Г. Р. Томпсон. — 1991. — С. 215–222.
15. Хирургические болезни. Т. 2 / под ред. В. С. Савельева и А. И. Кириенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 198.
16. Angelkort, B. Blood flow properties and walking performance in chronic arterial occlusive disease / B. Angelkort [et al] // Angiology. — 1985. — Vol. 36. — № 5. — P. 285–292.
17. Ciuffetti, G. Blood rheology during induced ischaemia of the lower limbs / G. Ciuffetti [et al] // Wien. Klin. Wochenschr. — 1990. — № 102 (3). — P. 77–80.
18. W.Ciuffetti, G. Haemorheological markers in 89 patients with stage II peripheral vascular disease (PVD) / G. W.Ciuffetti [et al] // Angiology. — 1986. — Vol. 37. — № 96. — P. 460–466.
19. W.Dodds, A. J. Plasma exchange / A. J. W.Dodds // Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability. — Berlin; Heidelberg; N.-Y.: Springer-Verlag, 1981. — P. 227–234.
20. Dormandy, J. A. Nonsurgical treatment of Buerger's disease / J. A. Dormandy // Peripheral arterial disease: Medical problems. — London; N.-Y.: Academic Press, 1982. — P. 369–372.
21. Dormandy, J. Practical impact of hemorrheology on the treatment of chronic peripheral ischemia / J. Dormandy // Angiology. — 1981. — Vol. 32. — № 9–10. — P. 710–714.
22. Dormandy, J. Significance of hemorrheology in the management of the ischemic limb / J. Dormandy // World J. Surg. — 1983. — Vol. 7. — № 3. — P. 319–325.
23. Gaddi, A. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease / A. Gaddi [et al] // J. Int. Med. Res. — 1996. — № 24. — P. 389–406.
24. Kilpatrick, D. Reduction of blood viscosity following plasma exchange / D. Kilpatrick [et al] // Atherosclerosis. — 1979. — Vol. 32. — № 3. — P. 301–306.
25. Robinson, J. G. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? / J. G. Robinson [et al] // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — № 2. — P. 441–450.
26. World Health Organization. World Health Statistics Annual 1995. — Geneva: World Health Organization, 1996.
27. World Health Organization. The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity. — Geneva: World Health Organization, 1996.