

## КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМОЦИТАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**С. Котов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Зубцов, А. Ватазин**, доктор медицинских наук, профессор  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Тучковская районная  
больница, Московская обл.  
**E-mail:** zubtsov07@list.ru

*Необходимость разработки и внедрения новых методов лечения ишемического инсульта (ИИ) обусловлена его значительной распространенностью, высокой смертностью и инвалидизацией больных. Доказана более высокая эффективность курса лечения, в который включен плазмоцитаферез, по сравнению с традиционной терапией.*

*Ключевые слова:* плазмоцитаферез, ишемический инсульт, гематокрит, эндотелин.

Актуальность проблемы лечения больных с ишемическим инсультом (ИИ) обусловлена его высокими распространенностью, инвалидизацией и летальностью [1, 4]. В последние годы наряду с медикаментозными средствами все большее применение в терапии ИИ находят эфферентные методы, направленные на экстракорпоральную коррекцию состава и реологических свойств крови [5, 7–9]. Доказана эффективность плазмафереза при артериальной гипертонии (АГ), дислипидемии, ишемической болезни сердца, эндо- и экзотоксикозах, аутоиммунных процессах и пр. [2, 6, 10]. Имеется опыт его применения для коррекции криоглобулинемии в остром периоде ИИ [3].

В целях обоснования целесообразности проведения ПЦФ обследовано 108 больных (60 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 42 до 80 лет (в среднем –  $62,3 \pm 0,94$  года) в остром периоде впервые развившегося ИИ, поступивших в первые 24 ч с момента заболевания в отделение неврологии Тучковской районной больницы. В исследование были включены лица с наиболее распространенными верифицированными вариантами ИИ – атеротромботическим (1-я группа – 59 больных) и кардиоэмболическим (2-я – 49 больных).

Анализ преморбидного фона показал, что чаще всего острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивалось на фоне АГ (75,9% больных) и атеросклероза (79,1%; достоверных различий между группами по данному показателю не выявлено).

В подавляющем большинстве наблюдений имело место ОНМК в каротидном бассейне. ОНМК в вертебробазиллярном бассейне чаще отмечалось при атеротромботическом варианте (8,4%; различия между группами недостоверны).

Тяжесть инсульта с учетом интегральной оценки по унифицированным шкалам (шкала NIHSS; Оригинальная шкала инсульта Е. Гусева и В. Скворцовой; Скандинавская шкала; Шкала Орггозо) в выделенных

группах достоверно не различалась и по усредненным показателям в основном соответствовала средней степени. При расчете средних величин индекса активности повседневной жизни Бартел существенных различий также не выявлено. В 1-й группе он составил  $50,6 \pm 2,4$  балла, во 2-й –  $54,1 \pm 2,7$  балла, что соответствовало выраженной зависимости больного от посторонних.

По данным комплекса биохимических исследований, у больных 1-й группы практически все исследуемые показатели липидного спектра (уровень общего холестерина – ОХС, триглицеридов – ТГ ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, коэффициент атерогенности – КА) были достоверно выше, чем во 2-й группе, при более низком уровне  $\alpha$ -ХС (ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП). В обеих группах отмечено повышение уровня эндотелина сыворотки (до  $0,21 \pm 0,01$  и  $0,18 \pm 0,03$  фмоль/л), более существенное при атеротромботическом варианте инсульта, что свидетельствует о выраженности эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

Оценка реологических свойств крови свидетельствовала о высокой частоте повышения уровня гематокрита у лиц с ИИ. Средние его показатели составили  $48,6 \pm 0,8\%$  в 1-й группе и  $49,4 \pm 0,9\%$  – во 2-й. Лиц с уровнем гематокрита 50% и более было 66,1% в 1-й группе и 69,4% – во 2-й. При этом уровень насыщения кислородом артериальной крови ( $So_2$ ) был невысоким и составил при поступлении больных в стационар  $92,8 \pm 0,3$  и  $93,2 \pm 0,33\%$  соответственно.

Основные показатели гемостаза находились в пределах референтных значений за исключением концентрации D-димеров, которая была повышена в 1-й группе ( $0,32 \pm 0,02$  мг/л) и в большей степени – во 2-й ( $0,40 \pm 0,03$  мг/л;  $p < 0,05$ ). В обеих группах была увеличена концентрация продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида (МДА): в 1-й группе она превышала норму ( $5,2 \pm 0,08$  мкмоль/л) и была достоверно больше, чем во 2-й ( $4,6 \pm 0,13$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

По результатам анализа корреляционных взаимосвязей между клиническими проявлениями и клинико-лабораторными показателями, при атеротромботическом варианте инсульта тяжесть клинических проявлений больше коррелировала с уровнем эндотелина, гематокрита, коэффициентом атерогенности и меньше – с уровнем ТГ, концентрацией D-димеров и МДА. При кардиоэмболическом варианте отмечена максимальная корреляция клинической тяжести с концентрацией D-димеров, менее выраженная – с уровнем гематокрита и эндотелина, а также – с уровнем Hb, активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), растворимым фибрин-мономерным комплексом (РФМК) и МДА (см. таблицу).

Таким образом, анализ результатов клинико-лабораторного обследования больных в острый период ИИ показал, что независимо от патогенетического варианта инсульта развивается ряд нарушений, при которых целесообразно применение эфферентных методов лечения. Это – изменения липидного обмена, повышающие риск развития ИИ, увеличение содержания эндотелина – мощнейшего вазоконстрикторного фактора. Кроме того, отмечен дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», приводящий к повышению концентрации ТБК-активных продуктов и усугублению оксидативного стресса.

Не меньшее значение имеют выявленные изменения показателей гемостаза (увеличение концентрации D-димеров,

уменьшение АЧТВ) и реологических свойств крови. Особого внимания заслуживает высокая частота повышения уровня гематокрита у больных с ИИ (почти у 2/3 больных >50%). Это свидетельствует о том, что повышение уровня гематокрита – столь же значимый фактор риска нарушения мозгового кровообращения, как и другие общепризнанные факторы (АГ, атеросклероз, нарушения ритма сердечных сокращений и пр.). Исходя из вышесказанного, нами был применен ПЦФ, способствующий не только элиминации патогенетических субстратов из плазмы крови, но и вследствие удаления эритроцитов – улучшению реологических свойств крови.

С целью оценки эффективности изучаемого метода 58 обследованным больным (основная группа) на фоне базисного лечения (препараты, улучшающие мозговую гемодинамику, нейропротекторы, антигипоксанты, антиоксиданты и пр.) проводили лечебный ПЦФ в 1-е, 3-и и 7-е сутки от дебюта инсульта. В контрольной группе (n=50), применяли только базисную терапию.

Достоверное уменьшение тяжести инсульта по оценочным шкалам наблюдалось уже после 1-й процедуры ПЦФ; при традиционном лечении достоверное изменение показателей по шкалам NIHSS, Оригинальной, Скандинавской и Оргогозо отмечено в основном на 7-е сутки. Динамика показателей по оценочным шкалам в результате терапии была более существенной в основной группе, однако достоверной разницы между группами по этим показателям к 21-му дню лечения не отмечено.

Возрастание индекса активности повседневной жизни Бартел зарегистрировано после 2-й процедуры ПЦФ. Вместе с тем его увеличение было достоверно более существенным (p<0,05) у лиц, проходивших процедуры ПЦФ (на 17,4±2,8 балла), чем в контроле (на 9,0±3,08 балла).

Клинические изменения сопровождались динамикой ряда показателей периферической крови, липидного спектра, гемореологии, свертывания, перекисного окисления липидов и уровня эндотелина.

Так, исходно доля лиц с уровнем гематокрита >50% в основной группе составляла 70,7%, в контроле – 64% (различия недостоверны). Доля пациентов с уровнем гематокрита >50% и выше достоверно снизилась в основной группе – 37,9% (p<0,0001), тогда как в контроле она уменьшилась лишь до 58% (различия достоверны; p=0,07).

В результате лечения с применением ПЦФ средний уровень гематокрита снизился после 2-й процедуры с исходного значения 49,7±0,8% до 42,1±0,9% (p<0,01) и сохранялся достоверно более низким, 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±0,3 до 97,4±0,4%; p<0,01), тогда как достоверные изменения  $So_2$  в контроле определены лишь на 3-и сутки (с 93,5±0,35 до 95,5±0,4%; p<0,05). Уровень насыщения кислородом артериальной крови в основной группе оставался стабильным в пределах нормальных значений в течение всего периода наблюдения. В контрольной группе наблюдалось постепенное увеличение  $So_2$ .

После 2-й и 3-й процедур ПЦФ удалось достичь снижения до референтных значений показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, содержание ТГ, КА), которые сохранялись таковыми до конца лечения и были достоверно ниже, чем в контроле. Так, КА был исходно повышен в обеих группах (4,1±0,12 – в основной, 3,7±0,15 – в контрольной). После 2-й процедуры КА снизился до референтных значений и составил 2,5±0,15, что было достоверно ниже исходного уровня (p<0,01). Дальнейшее снижение КА до 1,7±0,1 отмечено и после 3-й процедуры ПЦФ (p<0,01), при этом нормальный уровень данного показателя сохранялся до 21-го дня обследования. На фоне базисного лечения КА снизился до нормального значения на 7-е сутки (2,8±0,15; p<0,05), существенно не изменился к 21-м суткам обследования и был достоверно выше, чем в основной группе (p<0,01).

Уровень эндотелина сыворотки снизился почти до нормальных величин уже после 1-й процедуры ПЦФ

**Коэффициенты корреляции (r) между оценкой (в баллах) тяжести инсульта по клиническим и лабораторным данным**

Показатель	NIHSS		Скандинавская шкала		Оригинальная шкала		Шкала Оргогозо		Индекс Бартел	
	AB	KB	AB	KB	AB	KB	AB	KB	AB	KB
Нб	0,31	0,34	-0,27	-0,22	-0,21	-0,23	-0,16	-0,14	-0,12	-0,10
Гематокрит	0,34	0,37	-0,37	-0,34	-0,33	-0,30	-0,22	-0,12	-0,14	-0,11
ОХС	0,28	0,19	-0,19	-0,12	-0,17	-0,13	-0,2	-0,10	-0,19	-0,09
ХС ЛПНП	0,25	0,23	-0,23	-0,21	-0,21	-0,16	-0,22	-0,09	-0,2	-0,10
Уровень ТГ	0,4	0,27	-0,29	-0,23	-0,2	-0,18	-0,24	-0,11	-0,27	-0,12
КА	0,42	0,28	-0,35	-0,27	-0,34	-0,21	-0,31	-0,12	-0,38	-0,14
АЧТВ	-0,18	-0,34	0,12	0,32	0,11	0,25	0,08	0,23	0,1	0,19
РФМК	0,2	0,4	-0,14	-0,18	-0,13	-0,24	-0,09	-0,30	-0,1	-0,21
Концентрация D-димеров	0,39	0,54	-0,37	-0,41	-0,28	-0,37	-0,19	-0,36	-0,25	-0,31
Уровень МДА	0,3	0,31	-0,27	-0,27	-0,19	-0,16	-0,11	-0,13	-0,16	-0,14
Уровень эндотелина	0,56	0,39	-0,48	-0,38	-0,36	-0,35	-0,43	-0,27	-0,41	-0,23

*Примечание.* АВ – атеротромботический вариант; KB – кардиоэмболический вариант.

( $0,13 \pm 0,025$  фмоль/л) и к 21-м суткам постепенно снизился до  $0,07 \pm 0,025$  фмоль/л. Достоверное снижение до этого показателя до нормы в контроле зарегистрировано только на 7-е сутки лечения. Аналогичной была динамика концентрации D-димеров (специфических продуктов деградации фибрина, входящих в состав тромба), которая нормализовалась в основной группе после 1-й процедуры ПЦФ, а в контроле — на 7-е сутки.

Существенной была также динамика концентрации МДА (продукта перекисного окисления липидов), достоверно снижающаяся после каждой процедуры ПЦФ. В контрольной группе концентрация МДА достоверно снизилась лишь на 3-и сутки наблюдения и в дальнейшем изменялась незначительно.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о большей эффективности курса лечения с применением ПЦФ, проводимого в остром периоде ИИ. Положительная динамика характеризовалась более существенными изменениями не только клинических, но и лабораторных показателей уже после первых процедур ПЦФ. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности более широкого применения 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 // Неврол. вест. им. В.М. Бехтерева. — 2007; 39 (1): 128–133.
2. Карнеева О.В. Экстракорпоральные методы коррекции метаболических нарушений // Кремл. мед. — 2002; 2: 9–13.

3. Скворцова В.И., Константинова Н.А., Зеленкина Л.И. и др. Криоглобулинемия и ее коррекция при остром ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 2004; 10: 47–54.

4. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: некоторые итоги и перспективы // Тер. арх. — 2008; 80 (10): 5–8.

5. Суслина З.А., Танамян М.М., Гераскина Л.А. Основные принципы лечения ишемического инсульта // Мед. помощь. — 2000; 3: 20–22.

6. Шарапов И.В. Применение плазмафереза в сочетании с тромбоцитаферезом в комбинированной терапии острого инфаркта миокарда: дисс ... канд. мед. наук. — 2002. — 167 с.

7. Федин А.И., Румянцова 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; 24: 110.

9. Rossler A., Berrouscho J. et al. Potential of rheopheresis for the treatment of acute ischemic stroke when initiated between 6 and 12 hours // Ther. Apher. — 2000; 4: 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; 26: 117–123.

## CLINICAL RATIONALE FOR PLASMOCYTOPHERESIS USED TO TREAT ISCHEMIC STROKE

Professor S. Kotov, MD; V. Zubtsov; Professor A. Vatazin, MD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Tuchkovo District Hospital, Moscow Region

The necessity of developing and introducing new treatment modes for ischemic stroke (IS) stems from its considerable incidence, high mortality, and disability rates. Proofs are given for the higher efficiency of a course of therapy, which involves plasmocytopheresis, versus traditional therapy.

**Key words:** plasmocytopheresis, ischemic stroke, hematocrit, endothelin.

## БРИТОМАР – ИННОВАЦИОННЫЙ ПЕТЛЕВОЙ ДИУРЕТИК ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

В 2011 г. компания Никомед выводит на рынок кардиологических препаратов России инновационный петлевой диуретик пролонгированного действия — Бритомар (торасемид). Бритомар уже зарегистрирован на территории РФ. В Европе торасемид хорошо известен и широко применяется около 20 лет.

Клиническая эффективность и безопасность препарата подтверждены в исследованиях с участием более 3000 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью. Бритомар характеризуется мочегонным и умеренным сосудорасширяющим действием, а также антиальдостероновой активностью. Он эффективен в лечении АГ и сердечной недостаточности (СН) у различных групп пациентов. Результаты исследования показали, что Бритомар уменьшает кардиальный фиброз, снижает риск сердечно-сосудистой смертности (на 59,7%), обеспечивает контроль АД. На фоне применения пролонгированного торасемида у пациентов с СН снижался функциональный класс (NYHA), уменьшалась частота госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии (на 50% по сравнению с таковой у пациентов, принимавших фуросемид). Бритомар выгодно отличается от других петлевых диуретиков минимальным влиянием на уровень калия в крови.

Пиковая концентрация Бритомара на 30% ниже, чем торасемида немедленного высвобождения, что объясняет его важное преимущество — регулируемый и управляемый диурез, без острых позывов к мочеиспусканию. Эффективность петлевых диуретиков в лечении АГ и сердечной недостаточности не нуждается в дополнительных подтверждениях. Однако пациенты могут отказаться от их применения, поскольку это связано со значительным ограничением повседневной активности. Бритомар обеспечивает развитие управляемого и прогнозируемого диуреза, не влияет на качество жизни пациента, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений при лечении пациентов с АГ и ХСН.

## Литература

1. Cosin J. et al. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Failure. — 2002; 4: 507–513.
2. Gropper S. et al. Single and repeated dose, randomized, cross-over, bioavailability clinical trial of Torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of Torasemide // Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology — 2006; 99 (1): 48.