

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Мещеряков В.Н.¹, Чичкова М.А.², Козлова О.С.², Иванов С.П.²

¹ГБУЗ АО «Областной центр крови», Астрахань, Россия (414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1 Б); e-mail: mecsheryakov59@mail.ru

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121); e-mail: m.chichkova@mail.ru

В статье представлены данные о нарушении гуморального звена иммунной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией. Установлено достоверное снижение уровней Ig M во всех выделенных группах. Доказана высокая эффективность сочетания стандартной терапии стабильной стенокардии с плазмаферезом и ультрафиолетовым облучением крови. Положительное влияние методов гемокоррекции в основной группе исследования проявляется улучшением клинического течения заболевания, с нормализацией показателей гемодинамики, липидного состава крови, гемостаза и иммунного статуса пациентов. С помощью усовершенствованных технологий достоверно снизилось проявления болевой и безболевой ишемии, особенно в ночное время суток, уменьшилось число желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, улучшились показатели variability ритма сердца. Установлена безопасность использования плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови.

APPLICATION OF HEMOCORRECTION IN THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Mescheryakov V.N.¹, Chichkova M.A.², Kozlova O.S.², Ivanov S.P.²

¹State budget institution of Health "Regional Blood Center", Astrakhan, Russia (414057, Astrakhan, Kubanskaya street, 1 B),

²Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan Russia (414000, Bakinskaya street, 121), e-mail: Kozlova.OS@mail.ru

In this article is presents information about humoral part of immune system in patients with coronary heart disease: angina stable. Significant decrease levels of Ig M in all selected groups is established. Highly effective combination standard therapy of stable angina with plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation is proved. Positive impact methods hemocorrection in the main study group manifested improved the clinical course of the disease, with normalization of hemodynamic parameters, lipids of blood, haemostasis and the immune status of patients. Significantly reduced manifestations of pain and painless ischemia, especially at night, fewer ventricular and supraventricular arrhythmias, improved heart rate variability with advanced technology. Safety of plasmapheresis and ultraviolet blood irradiation in patients with coronary artery disease: angina stable is installed.

Keywords: angina pectoris, plasmapheresis, ultraviolet irradiation of blood.

Для здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) является медицинской и социально-экономической проблемой, так как она занимает первое место в мире в структуре летальности. Наиболее опасной причиной ИБС является мультифокальный атеросклероз коронарных артерий [4, 7]. В настоящее время известно более 7 теорий атерогенеза, в основе которых лежат взаимосвязанные процессы нарушения метаболизма, транспорта липидов и воспаления сосудистой стенки [9]. Согласно современным данным воспалительный процесс по морфологическому строению имеет черты иммунного воспаления [1, 6].

Наиболее эффективными антиатерогенными препаратами являются статины, которые стабилизируют склеротическую бляшку и препятствуют липидной инфильтрации в сосуди-

стой стенке за счет своих гиполипидемических и плейотропных эффектов [2, 5]. Как правило, лечение статинами переносится хорошо, однако возможно развитие побочных эффектов в виде повышения уровня трансаминаз, развития миопатии и явлений диспепсии. Высокие дозы статинов уменьшают риск развития осложнений с одновременным увеличением частоты развития побочных эффектов терапии, вызывая ограничения к их применению [8, 0]. Это послужило основанием для разработки наиболее рациональных, альтернативных методов лечения ишемической болезни сердца, оказывающих многоуровневое полисистемное воздействие на организм. Таким образом, в связи с вышеизложенным, сформулирована цель исследования.

Цель исследования: Оптимизировать подходы к лечению пациентов с ИБС: стабильной стенокардией.

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили клинические данные 100 пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК). Возраст обследованных колебался от 37 до 67 лет. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Первая группа включала 30 пациентов (мужчин 18, женщин 12), получавших стандартную терапию ИБС, в сочетании со статинами (аторвастатин 40мг/сутки) и методами гемокоррекции (плазмаферез и ультрафиолетовое облучение крови). Вторая группа состояла из 30 пациентов (мужчин 15, женщин 15), которым назначалась комбинация стандартной терапии ИБС с плазмаферезом, ультрафиолетовым облучением крови (УФО) и низкая доза статинов (аторвастатин 10мг). В группу сравнения вошли 40 пациентов (мужчин 23, женщин 17) с ИБС: стабильной стенокардией, получавших только стандартную антиангинальную терапию и статины (аторвастатин 40мг/сутки), без применения методов гемокоррекции. Выделенные группы не различались по возрасту, степени повышения артериального давления, индексу массы тела, длительности ишемической болезни сердца.

В исследование не включались больные, имеющие в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, пороки сердца, фибрилляцию предсердий, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, онкологические заболевания, декомпенсированный и субкомпенсированный сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, тяжелые соматические заболевания (почечная, печеночная, дыхательная недостаточность), злоупотребление алкоголем.

Наблюдение за пациентами начинали в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях. С оценкой клинических, инструментальных и лабораторных показателей исходно и в динамике на 11-е и 21-е сутки лечения ИБС. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и

Всероссийского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией по [3]. Назначались с антиангинальной целью – бета-блокаторы (бисопролол 5-10мг/сутки); для улучшения реологических свойств крови – дезагреганты (аспирин 100мг/сутки); для снижения артериального давления и обратного регресса процессов ремоделирования – блокаторы рецепторов к ангиотензину (валсартан 80–160 мг/сутки).

В работе использованы следующие методы: общеклинические, инструментальные (ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХО-КС), биохимические, иммунологические (определение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием табличного редактора Microsoft Excel и программы STATISTICA FOR WINDOWS V.8.0.

Результаты исследования и их обсуждение: На фоне лечения у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось уменьшение клинических симптомов стабильной стенокардии. Пациенты отмечали уменьшение частоты, продолжительности и интенсивности приступов стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке. По результатам суточного мониторирования артериального давления (АД), достигнуты целевые уровни систолического и диастолического АД во всех группах исследования, что позволило сохранить назначенную терапию в прежнем объеме.

К концу периода наблюдения, во всех выделенных группах отмечалось улучшение показателей липидного обмена. В 1-й группе исследования исходно повышенный уровень общего холестерина достоверно уменьшился: у пациентов со II ФК стенокардии на 21,6 %, с III ФК – на 23,3 % ($p < 0,05$). Во 2-й подгруппе также отмечалась положительная динамика по уровню общего холестерина: у пациентов II ФК – на 25,2 %, III ФК на – 23,7 % ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛПНП на фоне терапии максимально изменился у пациентов со стабильной стенокардией II и III ФК, получающих стандартную антиангинальную терапию в сочетании с методами геморрекции и статинами (с $4,28 \pm 0,86$ ммоль/л до $2,55 \pm 0,84$ ммоль/л и с $4,16 \pm 0,55$ ммоль/л до $2,61 \pm 0,73$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Анализ динамики липидного спектра крови при использовании различных методов коррекции дислипидемий не выявил достоверного увеличения уровня ХС ЛПВП на 21-й день лечения. Содержание триглицеридов характеризовалась достоверным уменьшением их средних показателей у всех пациентов первой подгруппы на 27,5 % и 36,6 %, во второй подгруппе только у пациентов с III ФК стенокардии на 35,1 % ($p < 0,05$) (таблица 1).

В группе пациентов, получавших стандартную терапию ИБС и статины, выявлено достоверное уменьшение уровня общего холестерина на 16,5 % и ХС ЛПНП на 10 %, без изменения триглицеридов и ХС ЛПВП (таблица 1).

Таким образом, для достижения целевых уровней холестерина и триглицеридов у пациентов с выраженной дислипидемией и высоким коронарным риском назначение только статинов в обычной дозе оказывается недостаточно. Увеличение дозы статинов позволяет повысить эффективность терапии, однако это возможно не у всех пациентов. Следовательно, согласно полученным результатам, сочетание стандартной терапии ИБС, статинов в низких дозах с дискретным плазмаферезом и ультрафиолетовым облучением крови, позволяет быстро коррегировать дислипидемию.

Таблица 1

Динамика показателей липидного обмена на фоне различных методов лечения ИБС: стабильной стенокардии

Показатель	Группа больных ($M \pm m$)					
	Группа исследования				Группа сравнения	
	1-я подгруппа		2-я подгруппа			
	ПФК	ШФК	ПФК	ШФК	ПФК	ШФК
$ОХ_1$	6,35±0,23	6,31±0,23	6,30±0,32	6,67±0,66	6,33±0,31	6,17±0,18
$ОХ_2$	4,97±0,17*	4,84±0,13*	4,71±0,35*	5,08±0,08*	5,18±0,14*	5,23±0,23*
$ТГ_1$	2,75±0,25	3,21±0,44	2,97±0,09	3,71±1,39	2,64±0,39	2,56±0,25
$ТГ_2$	1,98±0,15*	2,04±0,06*	2,15±0,56	2,41±0,02*	2,26±0,17	2,08±0,21
$ХС$ $ЛПНП_1$	4,28±0,86	4,16±0,55	4,12±1,63	4,60±0,64	4,37±1,56	4,31±1,42
$ХС$ $ЛПНП_2$	2,55±0,84*	2,61±0,73*	3,36±0,62*	3,38±0,67	3,71±0,60*	3,95±0,98*
$ХС$ $ЛПВП_1$	1,09±0,32	1,02±0,08	1,08±0,25	1,01±0,18	1,04±0,13	0,99±0,09
$ХС$ $ЛПВП_2$	1,18±0,03*	1,17±0,05	1,13±0,30	1,16±0,21	1,12±0,26	1,12±0,42

Примечание: ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП - холестерин липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности. * – $p < 0,05$ – достоверность изменений показателей после лечения в сравнении с исходными данными.

Изменения в функционировании свертывающей системы у пациентов с ИБС: стабильной стенокардии на фоне антиангинальной терапии в сочетании с методами гемокоррекции, выявлено уменьшение склонности к гиперкоагуляции и тромбообразованию. В 1-й группе зарегистрировано увеличение уровня АЧТВ (исходно 27,12±1,6 с. после лечения 34,17±0,91с.) и времени рекальцификации плазмы (исходно 96,25±6,55 с. после лечения 110,60±13,4с. ($p < 0,05$)). Во 2-й группе также отмечалось увеличение показателей АЧТВ с 27,33±1,45с. до 32,38±1,45с. и времени рекальцификации плазмы с 98,64±7,27с. до 109,85±8,57с. ($p < 0,05$). Достоверно снизился уровень протромбинового индекса у пациентов всех групп, оставаясь при этом в пределах нормальных значений ($p < 0,05$).

По результатам нашей работы у пациентов с ИБС и дислипидемией выявлены исходные нарушения в гуморальном звене иммунной системы. Зарегистрировано снижение уровня Ig M во всех выделенных группах, концентрация Ig A и Ig G оставался в пределах референсных значений. Динамическое наблюдение за показателями иммунного статуса пациентов в исследуемых группах осуществляли на 11-й и 21-й дни лечения, после проведения плазмафереза и УФО крови.

Наше исследование показало более выраженное влияние на функциональную активность гуморального звена иммунитета методов гемокоррекции в сочетании со статинами. В первой группе установлено достоверное повышение Ig A после проведения плазмафереза с $0,78 \pm 0,22$ г/л до $2,11 \pm 0,29$ г/л на 11-й день и до $2,38 \pm 0,56$ г/л после проведения УФО. Изменения уровня Ig A во второй группе также характеризовалась достоверным повышением их средних показателей с $0,84 \pm 0,13$ г/л до $1,65 \pm 0,16$ г/л и $1,73 \pm 0,27$ г/л, соответственно ($p < 0,05$). В группе сравнения значимых изменений концентрации неспецифических иммуноглобулинов класса A зарегистрировано не было.

У пациентов 1-й и 2-й групп по окончании 3-х недельной терапии отмечалось статистически значимое увеличение уровней IgM (с $0,54 \pm 0,30$ г/л до $2,20 \pm 0,16$ г/л и с $0,61 \pm 0,63$ г/л до $2,07 \pm 0,42$, соответственно $p < 0,05$). При назначении стандартной антиангинальной терапии ИБС в комбинации с аторвастатином выявлена тенденция к повышению данного класса иммуноглобулинов (с $0,59 \pm 0,50$ г/л до $1,32 \pm 0,19$ г/л $p > 0,05$), однако это не позволило достичь достоверного повышения показателей. Также в группе сравнения значимо не изменился уровень иммуноглобулинов класса G. У пациентов 1-й и 2-й группы зарегистрировано снижение активности Ig G после проведения плазмафереза на 11,9 % и 9,0 %, с дальнейшим повышением на 35,6 % и 13,6 % после ультрафиолетового облучения крови (соответственно, $p < 0,05$). Снижение уровня ЦИК к исходу 3-й недели лечения являлось статистически достоверным в 1-й и 2-й группах исследования и составило на 24,1 % и 17,2 % меньше от исходного среднего уровня (соответственно, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что показатели неспецифических иммуноглобулинов в большей степени изменялись под влиянием сочетанного воздействия плазмафереза, статинов и ультрафиолетового облучения крови. Выраженные изменения показателей иммунного ответа в первой подгруппе исследования указывают на синергизм обоих способов лечения, обусловленный двойным противовоспалительным действием статинов и методов гемокоррекции.

Таким образом, в нашем исследовании доказана возможность эффективного применения стандартной медикаментозной терапии ИБС: стабильной стенокардии в сочетании с методами гемокоррекции у пациентов, имеющих выраженную дислипидемию и изменения им-

мунных показателей. Усовершенствованные методы лечения в значительно большей степени, чем стандартная терапия ИБС, позволяют удалить атерогенные липиды, улучшить микроциркуляцию, уменьшить проявления иммунного дисбаланса. Коррекция данных, модифицируемых факторов риска, является важным и патогенетически обусловленным этапом лечения данной категории пациентов.

Согласно результатам холтеровского мониторирования ЭКГ частота выявления суправентрикулярной тахикардии, экстрасистолии максимально снизилась у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией, получавших стандартную антиангинальную терапию, статины и методы гемокоррекции. В 3-й группе сравнения также отмечалось уменьшение частоты наджелудочковых нарушений ритма, однако различия не достоверны. На фоне проводимой терапии случаев частой желудочковой экстрасистолии во всех группах исследования зарегистрировано не было.

Сравнительный анализ частоты ишемических событий показал уменьшение на 76,6 % и 83,4 % приступов ишемии миокарда в 1-й и 2-й группах исследования, что значительно превышало полученные данные в группе сравнения (соответственно, $p < 0,05$). Продолжительность безболевого ишемии в 1-й группе уменьшилась на 14,3 %, во 2-й группе – на 6,9 % и на 8,1 % в группе сравнения ($p < 0,05$). Включение в стандартную схему лечения ИБС: стабильной стенокардии методов гемокоррекции позволяет уменьшить ишемию миокарда, диагностируемую по снижению амплитуды смещения сегмента ST на ЭКГ и ХМ ЭКГ. При исследовании влияния плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови на клиническое течение стабильной стенокардии, установлено значимое уменьшение средней продолжительности приступа ишемии на 13,5 % в первой группе и на 12,5 % во второй группе исследования ($p < 0,05$).

Комбинированная антиангинальная терапия в сочетании с аторвастатином и методами гемокоррекции позволяет своевременно провести профилактические мероприятия прогрессирования ИБС, улучшить результаты ее клинического течения и исхода заболевания, изменить подход к традиционному лечению. Предлагаемый способ в отличие от медикаментозной терапии статинами или использование только плазмафереза с ультрафиолетовым облучением крови, позволяет улучшить показатели всего липидного спектра, свертывающей системы без повышения печеночных ферментов с положительными изменениями иммунного статуса пациентов.

Выводы:

1. Включение методов эфферентной хирургии в комплексную терапию ИБС: стабильной стенокардии в течение трех недель приводит к улучшению клинического состояния пациен-

тов, достижению целевых уровней артериального давления, уменьшению тромбогенного потенциала крови и улучшению иммунного статуса пациентов.

2. Сочетание плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови у пациентов с ИБС: стабильной стенокардии позволяет при использовании статинов в малых дозах, в течение короткого срока (3 недели) достигать целевых уровней показателей липидного спектра, без транзиторного повышения трансаминаз.

Список литературы

1. Джанаева, Э.Ф., Шеметова, Г.Н., Ширшова, С.А. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э.Ф. Джанаева, Г.Н. Шеметова, С.А. Ширшова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 4. – С. 264-269.
2. Жилиева, Ю.А. Состояние параметров перекисного окисления липидов крови и эластических свойств сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца на фоне терапии дженерическими статинами / Ю.А. Жилиева, В.П. Михин, О.А. Жилиева и др. // *Науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. – Курск, 2013. – № 4. – С. 66-72.
3. Ольбинская, Л.И. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца / Л.И. Ольбинская, Т.Е. Морозова // *Лечащий врач*. – 2003. – № 6. – С. 14-19.
4. Coronary heart disease statistics: morbidity supplement 2001 edition // М. Rayner, S.Petersen, M. Moher, L.Wright, F.Lampe // *British Heart Foundation Statistics Database, British Heart Foundation*. – 2001. – 44 с.
5. García Rodríguez, L.A., Herings, R., Johansson, S. Use of multiple international healthcare databases for the detection of rare drug-associated outcomes: a pharmacoepidemiological programme comparing rosuvastatin with other marketed statins / L.A. García Rodríguez, R. Herings, S.Johansson // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2010. – Vol. 19 (12). – P. 1218–1224.
6. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in Atherosclerosis : From Pathophysiology to Practice / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol.54. – P. 2129–2138.
7. Linsel-Nitschke, P. Sorting out cholesterol and coronary artery disease / P. Linsel-Nitschke, N.J. Samani, H.N. Schunkert // *Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 2462–2463.
8. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome / A. Link, T. Ayadhi et al. // *Eur. Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 2945–2955.
9. Role of Inflammation in Atherosclerosis / L.G.Spagnoli, E. Bonanno, G. Sangiorgi, A. Mauriello // *J Nucl Med* . – 2007. – Vol. 48. – P. 1800–1815.

10. Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease /A. Luva, W. Mbagaya, A.S. Hall, J.H. Barth // Clin. Med. In-sights // Cardiol. – 2012. – Vol. 6. – P. 17–33.

Рецензенты:

Камнева Н.В., д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России, г. Астрахань.

Мельников В.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России, г. Астрахань.