

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

С. Котов, доктор медицинских наук, профессор, **В. Зубцов**,
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
Тучковская районная больница, Московская область
E-mail: trb-07@mail.ru

Современные представления о патогенезе ишемического инсульта (ИИ) наряду с теоретическими данными о формировании «ишемического каскада» свидетельствуют о развитии при ИИ оксидативного стресса, гемореологических изменений, аутоиммунных процессов. В связи с этим в клинической практике приобретает значение метод плазмафереза, эффективность которого показана в ряде клинических исследований.

Ключевые слова: плазмаферез, ишемический инсульт, зона «ишемической полутени», терапевтическое окно.

По данным Всемирной федерации неврологических обществ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивается более чем у 15 млн человек, а его распространенность колеблется от 1 до 4 на 1000 населения. В России в последние годы регистрируется около полумиллиона инсультов в год. Хотя половина всех инсультов развивается у людей старше 70 лет, отмечается тенденция к их «омоложению», в последние годы не менее 20% ОНМК диагностируются у больных моложе 50 лет [4, 5].

На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится 70–85% случаев всех ОНМК. Частота летальных исходов в течение 1-го месяца достигает 15–25%, в течение года – 29–40%, возрастая у пожилых больных. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает в структуре общей смертности 2-е место после кардиоваскулярных заболеваний и составляет 60–80 случаев на 100 тыс. населения в год. В России, по данным выборочных исследований, этот показатель в 2–5 раз выше, чем в США и странах Евросоюза. Даже в Москве летальность при ИИ составляет 35%, а в регионах достигает 50–60% в 1-й год после инсульта [9].

Согласно данным ВОЗ, инсульт – главная причина инвалидизации, у 80% выживших после инсульта развивается та или иная степень ограничений в повседневной жизни (British Society of Rehabilitation Medicine, 1993). В настоящее время в мире инвалидами в результате инсульта являются около 30 млн человек. При этом инвалидность не только резко снижает качество жизни самих пациентов, нарушает их социальную адаптацию, но и тяжелым бременем ложится на членов их семей и лиц, ухаживающих за ними. При этом около 1/3 заболевших инсультом – люди трудоспособного возраста [10, 31].

Вышесказанное определяет особую актуальность и трудность лечения больных с ИИ. При этом эффективность терапевтической тактики во многом зависит от правильного установления непосредственных причин ОНМК, поскольку, согласно современным представлениям, ИИ отличается полиэтиологичностью и патогенетической разнообразностью [11].

В последние годы накоплены новые данные о метаболических аспектах патогенеза ИИ, стадийности изменений биохимических процессов, ультраструктуры и гемодинамики головного мозга [3, 6, 13].

Ключевой момент патогенеза ИИ – локальная ишемия мозга, развивающаяся при снижении церебральной перфузии ниже «функционального порога» – 18–22 мл на 100 г/мин (при норме в 50–60 мл на 100 г/мин). Уровень перфузии <8–10 мл на 100 г мозговой ткани в минуту считается порогом развития необратимых изменений и некроза мозговой ткани при длительности гипоперфузии более 6–8 мин. В области функционального порога формируется зона «ишемической полутени» (пенумбры), нервные клетки которой в течение 3–6 ч («терапевтическое окно») сохраняют жизнеспособность и в результате вторичных нейрональных повреждений либо трансформируются в зону некроза, либо остаются неповрежденными в случае своевременного восстановления кровотока (реперфузии) [8, 10, 38].

В ответ на ишемию изменяется метаболизм нейронов. Вследствие недостаточного энергообеспечения натриевой «помпы» нарушается ионный гомеостаз, происходит накопление ионов натрия внутри и калия – вне клетки. Последнее может провоцировать отек и набухание астроглии, что усугубляет ишемическое повреждение мозга и увеличивает размеры функционально неактивной зоны, окружающей зону ишемического некроза (инфаркта) мозговой ткани, – зоны «ишемической полутени» [22].

Другим немаловажным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри клетки, связанное с его высвобождением из митохондрий и эндоплазматического ретикулума в условиях высокой концентрации натрия, свободных жирных кислот и недостатка аденозинтрифосфата (АТФ). Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из жирных кислот, арахидоновая кислота, может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, оказывающие разрушительное действие на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует агрегации тромбоцитов и усугублению нарушений микроциркуляции. Кроме того, повышение активности кальцийзависимых протеаз и фосфолипаз ведет к нарушению синтеза белков и экспрессии генов [33].

Активация анаэробного пути расщепления глюкозы и образования АТФ в условиях ишемии лишь частично компенсирует энергетические потребности мозга и приводит к образованию молочной кислоты, лактат-ацидозу с усугублением ионного гомеостаза клетки, последующим выбросом во внеклеточное пространство нейромедиаторов (глутамат, аспартат) и активацией внутриклеточных ферментов (липаза, эндонуклеаза). Указанные изменения способствуют развитию ишемического отека головного мозга, выраженность которого находится в прямой зависимости от размера очага мозгового инфаркта [3, 37, 42].

Большое место в патогенезе ишемического инсульта занимает развитие оксидантного стресса, который заключается в избыточном внутриклеточном накоплении свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов и избыточного их накопления. Это происходит при возбуждении глутаматных рецепторов и

усиливает глутаматный эксайтоксический эффект. При взаимодействии окислительных процессов с ишемическим каскадом проявляется эффект их взаимного усиления. Окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, связанной с активацией фосфолипазного гидролиза, играет в патогенетических механизмах ишемии мозга особо значимую роль. Основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН[•]. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая при ишемии мозга арахидоновой кислотой, — одна из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания вследствие дезинтеграции нейтронов и повреждения мембранных насосов. В процессе ишемии вследствие энергодефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов [6, 13, 35].

По данным многих исследователей, в патогенезе ИИ немаловажную роль играют изменения физико-химических свойств крови, в первую очередь — реологических, а также свертываемость крови, содержание белков, электролитов и других факторов. Значительно затрудняют капиллярный кровоток в зоне локальной ишемии увеличение жесткости эритроцитов, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышение уровня вязкости крови, гиперпротромбинемия, нарастание содержания альбуминов. Все это приводит к возникновению патологического феномена «невосстановленного» кровотока. И даже при исчезновении факторов, вызывающих локальную ишемию, возможны нарушения нормальной деятельности нейронов и развитие инфаркта мозга. Особенно неблагоприятный фактор — развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который характеризуется сочетанием множественного тромбообразования вследствие активации факторов свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза и(или) возникновением геморрагии капиллярно-гематомного типа вследствие повышения фибринолиза и накопления продуктов фибринолиза, протеолиза и др. [14–16, 34, 47].

Патогенез инсульта характеризуется также нарушениями нервной регуляции сосудистого тонуса, которые обуславливают появление стойкого спазма, пареза или паралича внутримозговых артерий и артериол, а также развитие срыва саморегуляции мозговых сосудов, нарастающего во время дополнительного подъема АД. Отмечается снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки. Все эти расстройства общей и церебральной гемодинамики приводят к снижению мозгового кровотока до критического уровня и формированию в определенный момент сосудисто-мозговой недостаточности [25, 27, 28].

В последние годы особое значение придают развитию отсроченного повреждения церебральной ткани в результате апоптоза (программированной клеточной смерти) [32]. Апоптоз — активный процесс, требующий энергетических затрат и синтеза белка; его морфологическими маркерами являются апоптотные тельца — уменьшенные в размере, сморщенные нейроны с сохраненной мембраной. В этих нейронах также нарушены окислительно-восстановительные процессы, возрастает синтез протеаз. Механизмы

апоптоза способствуют распространению повреждения «зоны полутени» от центра ишемии к периферии и «доформированию» инфаркта мозга. В результате апоптоза развиваются также долговременные генерализованные изменения нейроиммуноэндокринной системы [2, 32, 46].

Современные представления о развитии ИИ аргументированно свидетельствуют о значимости аутоиммунных реакций, связанных общим патологическим звеном с нарушениями реологических свойств крови. Одним из таких механизмов аутоагрессии может быть выработка криоглобулинов — аутоантител с аномальными температурными свойствами, высокая концентрация которых приводит к развитию криоглобулинемии [19, 23]. Доказаны участие криоглобулинемии в патогенезе острой ишемии мозга и ее значимость для прогноза тяжести состояния и функционального восстановления при ИИ [24]. Так, запуск аутоиммунных реакций обуславливает изменения микро- и макроциркуляторного русла по типу васкулита, повышает вязкость плазмы (криоглобулинемия), увеличивает агрегацию тромбоцитов, т.е. вторично участвует в патогенезе фокальной ишемии. Проникающие через поврежденный гематоэнцефалический барьер иммунокомпетентные клетки вызывают повреждение еще живых нейронов, подталкивая их к гибели [12, 24, 36].

В лечении инсульта, цель которого — улучшить перфузию мозговой ткани и нейропротекцию в основном путем применения лекарств, все большую роль приобретают эфферентные методы, в ряду которых особое место занимает плазмаферез, успешно применяемый при ряде воспалительных, дегенеративных и аутоиммунных заболеваний [1, 7, 18, 20, 26, 29, 30].

Плазмаферез представляет собой «донорскую» процедуру, используемую для предупреждения возможных волевических расстройств; одновременно с удалением плазмы производится восполнение дефицита объема циркулирующей плазмы (ОЦП) замещающими растворами. Способ замещения, объем и состав растворов, последовательность их введения выбирают в зависимости от количества удаляемой плазмы, состояния пациента, вида заболевания и т.д. По сравнению с другими методами экстракорпорального очищения крови (гемосорбция, плазмасорбция, гемодиализ, гемофильтрация) плазмаферез оказывает наименьшее повреждающее действие на клетки крови и достаточно хорошо переносится больными [39, 41, 43].

Плазмаферез — универсальный эфферентный метод, позволяющий удалять из плазмы субстраты разнообразной природы независимо от их растворимости, молекулярного веса, электростатического заряда и обладающий в силу этого противовоспалительными, иммуномодулирующими, детоксикационными, антиоксидантными и другими положительными свойствами. Механизмы действия плазмафереза обеспечивают: деблокирование рецепторов и повышение функциональной активности кровяных телец, фагоцитирующих, иммунокомпетентных клеток; иммунокоррекцию; улучшение микроциркуляции крови; противовоспалительный эффект; удаление продуктов некроза тканей и клеток [17, 40]. В соответствии с патогенетическими механизмами ИИ при плазмаферезе прогнозируема элиминация свободных жирных кислот и их метаболитов, продуктов лактат-ацидоза, перекисного окисления липидов. В результате плазмафереза происходит восстановление чувствительности рецепторов, что повышает эффек-

тивность медикаментозной терапии. Удаление токсичных субстратов из внутрисосудистого русла закономерно влечет за собой снижение их концентрации во внутриклеточном и интерстициальном пространстве [44].

Лечебный эффект плазмафереза обеспечивается также деплазмированием клеточных элементов с удалением адсорбированных на поверхности клеток патологических элементов, что оптимизирует клеточные взаимодействия.

Так, своевременная и адекватная коррекция гемореологических нарушений с использованием плазмафереза способствует нормализации взаимоотношений сосудистого эндотелия с тромбоцитами, лейкоцитами и эритроцитами. Включение селективного плазмафереза в схемы лечения острых сосудистых церебральных катастроф и состояний позволяет уменьшить последствия аутоиммунных процессов [19, 21, 45].

В исследованиях В.И. Скворцовой, Н.А. Константиновой и соавт. (2004) на примере лечения кардиоэмболического инсульта с контролем динамики содержания криоглобулинов показана эффективность плазмафереза как в острой стадии заболевания, так и на 2–3-й неделе от дебюта ишемии [22].

А.Н. Комаров и соавт. (2004) представили опыт применения метода градиентной экстракорпоральной детоксикации с использованием гипертонического 7,5% раствора хлорида натрия в качестве стабилизатора гемодинамических показателей при экстракорпоральной операции

дискретного плазмафереза. В результате у больных с ИИ достигнуто снижение общей летальности и частоты бронхолегочных осложнений. Эфферентная терапия способствовала нормализации показателей гемокоагуляции (рекомбинантные комплексы фибрин-мономера, продукты деградации фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, АВР, концентрация фибриногена, агрегантная активность тромбоцитов) после 2–3 сеансов плазмафереза [19].

Однако следует признать, что пока ограниченный опыт применения плазмафереза при ИИ не позволяет убедительно высказаться о его эффективности с позиций доказательной медицины, в связи с чем требуются дальнейшие клинические исследования в данном направлении.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

PLASMAPHERESIS IN THERAPY FOR ISCHEMIC STROKE

Prof. S. Kotov, MD, V. Zubtsov

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

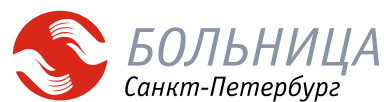
The present ideas of the pathogenesis of ischemic stroke (IS) along with theoretical data on "ischemic cascade" formation suggest that oxidative stress, hemorheological changes, and autoimmune processes develop in IS. In this connection, the plasmapheresis method, the efficiency of which has been shown in a number of clinical trials, assumes significance in clinical practice.

Key words: Plasmapheresis, ischemic stroke, penumbra, therapeutics window.

НЕ ПРОПУСТИТЕ ГЛАВНОЕ СОБЫТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОТРАСЛИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ!

5–7 октября 2010 года

Санкт-Петербург, Ленэкспо



С 5 по 7 октября 2010 года в Санкт-Петербурге в ВК «Ленэкспо» пройдет крупнейший форум по здравоохранению Северо-Запада России, который включает в себя международные выставки «Больница» и «Фармация».

Внимание посетителей инновационное оборудование и новейшие материалы представят компании из Германии, Великобритании, Финляндии, Саудовской Аравии, Турции, ЮАР и других стран, а также многие российские производители.

Деловая программа:

ДНИ БРИТАНСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ.

В рамках мероприятия пройдут конференции, семинары, круглые столы по темам: «Первичная медико-санитарная помощь и семейный врач: новые пути повышения эффективности»; «Трансплантация печени: опыт и перспективы»; «Кибер-нож: новый уровень лечения онкологических опухолей»; «Современная нейрореабилитация» и др.

СЕМИНАРЫ ПЕТЕРБУРГСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ФОРУМА по темам: «Юридические аспекты деятельности врача и клиники»; «Организация работы со страховыми компаниями по программам ДМС и ОМС»; «Внедрение принципов доказательной медицины в практическую работу»; «Проблемы лицензирования медицинской деятельности» и др.

VII Межрегиональная конференция «Актуальные вопросы Фармации-2010»

Контактная информация:

Тел.: +7 (812) 380-60-06; 380-60-00

E-mail: med@primexpo.ru

www.hospital.primexpo.ru