

Степень зависимости периферического кровотока от изменений микрореологических свойств крови

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии, Москва

² Научно-исследовательский институт кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва

³ Российский государственный медицинский университет, Москва

e-mail: firs@rgmu.ru

Реферат

Нами изучалась взаимосвязь между периферическим кровотоком и агрегацией эритроцитов (АЭ) у больных с псориатическим артритом (ПА). Периферический кровоток (ПК) исследовался с помощью акселерометрической фотоплетизмографии (аппарат APG-100, Япония). И параметры АЭ. Агрегационные характеристики крови исследовались на эритроагрегометре путём регистрации интенсивности обратного светорассеяния от Куэттовского потока крови толщиной 1 мм [3]. Определялись: время образования линейных агрегатов T_1 [с], общая скорость образования агрегатов Kt [у. е.], прочность самых крупных агрегатов $I_{(2,5)}$ [%], общая гидродинамическая прочность агрегатов β [с⁻¹] до и после сеанса плазмафереза или введения декстрана (35000–45000 мм) у 20 больных с ПА. Статистический анализ проводился с помощью корреляции Пирсона. Получены данные о наличии достоверных корреляций между ПК и всеми параметрами АЭ: T_1 ($r = -0,65$; $p = 0,002$), Kt ($r = 0,67$; $p = 0,001$), $I_{2,5}$ ($r = 0,74$; $p < 0,001$) и β ($r = 0,77$; $p < 0,001$). Эти данные подтверждают, что периферический кровоток имеет выраженную зависимость от показателей микрореологических свойств крови.

Ключевые слова: периферический кровоток, агрегация эритроцитов, псориатический артрит, плазмаферез.

Firsov N. N.³, Korotaeva T. V.¹, Klimova N. V.¹,
Alekperov R. T.¹, Rogoza A. N.², Moiseeva N. M.²

Dependence analysis of peripheral blood flow from microrheological blood properties

¹ Institute of Rheumatology RAMS, Moscow, Russia

² Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russia

³ Russian State Medical University, Moscow, Russia

e-mail: firs@rgmu.ru

Abstract

We have investigated relationship between peripheral blood flow and red blood cell aggregation (RBCA) in psoriatic arthritis (PsA) patients (pts). We studied peripheral blood flow (PBF) by automatic acceleration photoplethysmograph (APG-100, Japan) and parameters of RBCA (T_1 (s) — time of spontaneous erythrocyte aggregation; $I_{2,5}$ — parameter related to shear strength of the largest aggregates at shear rate $2,5 \text{ s}^{-1}$; β (s⁻¹) — hydrodynamic strength of aggregates; Kt (r.u.) — total velocity of aggregates formation) by backscattering nephelometric technique before and after plasmapheresis or Dextran (avg. mw 35 000–45 000) (inv) treatment in 20 PsA pts (equal). Statistical analysis was performed with Pearson correlation (r). There were found significant correlations between PBF and all parameters of RBCA T_1 ($r = -0,65$; $p = 0,002$), Kt ($r = 0,67$; $p = 0,001$), $I_{2,5}$ ($r = 0,74$; $p < 0,001$) and β ($r = 0,77$; $p < 0,001$). This study demonstrates that PBF is strongly related to microrheological properties of blood.

Keywords: peripheral blood flow, red blood cell aggregation, psoriatic arthritis, plasmapheresis.

Введение

Изменение реологических свойств крови как внутрисосудистый фактор генерализованных нарушений микроциркуляции было установлено и всесторонне обсуждено еще в 70-х гг. XX в. на Европейских конференциях по микроциркуляции [1, 2, 6, 7]. Применение реогемотерапии (в виде «реофереза»), на-

правленной на нормализацию реологических свойств крови и улучшение перфузии органов, становится рутинной операцией [4, 8]. Однако количественные корреляционные связи между различными показателями микрореологии и периферическим кровообращением не установлены.

Материал и методы исследования

Исследовалась кровь 20 больных псориатическим артритом без клинических проявлений атеросклероза. Кровь бралась из кубитальной вены и стабилизировалась 7 %-м раствором Трилона Б из расчета 0,3 мл на 10 мл крови. 10 больным переливалось 450 мл реополиглюкина, а 10 больным проводился плазмаферез с объемом замещения 1000 мл плазмы изотоническим раствором NaCl для исключения специфического дезагрегантного действия, которым обладают другие плазмзамещающие растворы. Агрегационные характеристики крови исследовались на эритроагрегометре путем регистрации интенсивности обратного светорассеяния от куэтовского потока крови толщиной 1 мм [3]. Определялись время образования линейных агрегатов T_1 (с), общая скорость образования агрегатов Kt (у. е.), прочность самых крупных агрегатов $I_{(2,5)}$ (%), общая гидродинамическая прочность агрегатов β (с⁻¹). Тяжесть гемореологических нарушений определялась в соответствии с разработанной методикой [5].

Исследовалась кровь 17 больных с тяжелой рефрактерной к терапии артериальной гипертензией (АД 208±4/123±2 мм Нг).

Базовая терапия: ателнол 100 мг сутки, эналаприл 20 мг/сутки, амлодипин 10мг/сутки, гипотиазид 25 мг сутки.

Плазмаферез осуществлялся в тех же объемах с замещением плазмы на реополиглюкин.

В исследование включены 20 больных псориатическим артритом с рентгенологическими и клиническими признаками остеолита, которым проводили капилляроскопию ногтевого ложа 2–4 пальцев кистей рук. Определяли среднее число капилляров (СЧК), процент измененных капилляров (ИК), число извитых капилляров (ИзК) на участке длиной 3 мм от края ногтевого ложа.

Вязкость крови измерялась на вискозиметре «Contraves – 70», модифицированном для компьютерной обработки данных.

Периферический кровоток оценивался методом акселерометрической фотоплетизмографии (аппарат «APG – 100», Япония). Изменения кривой второй производной фотоплетизмографии связывают с несогласованностью импедансов аорты и ее ветвей, что приводит к сложению отраженных от них волн, накладывающихся на контур волны давления [9,10]. Акселерометр автоматически анализирует пики скоростей и их временные координаты на кривой фотоплетизмографии и относит их к одному из классов от 1 до 16. Первые классы от 1 до 5 характеризуют варианты нормы, остальные — различную степень патологии.

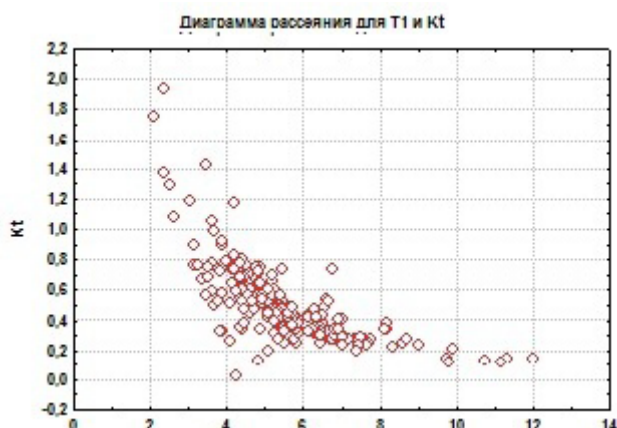


Рис. 1. Связь между показателями T_1 и Kt

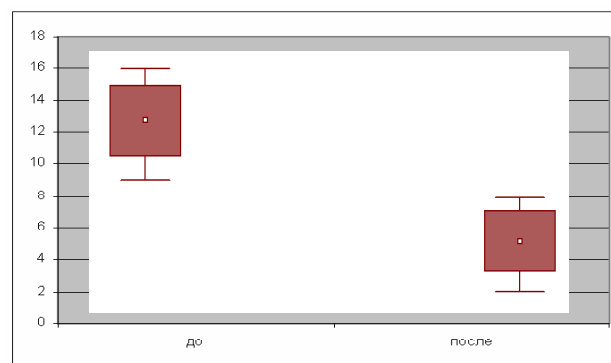


Рис. 2. Изменение класса периферического кровотока на фоне лечения

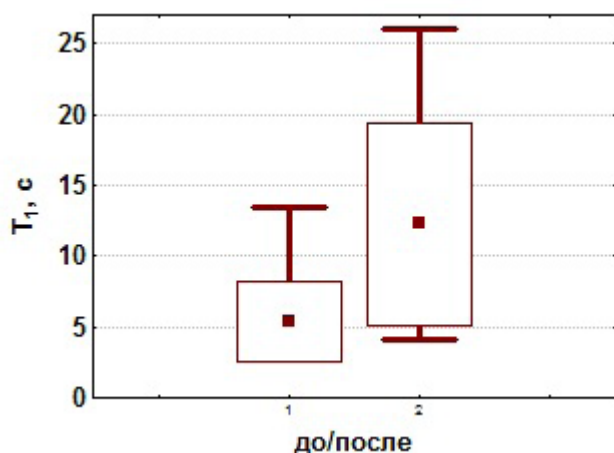


Рис. 3. Изменение T_1 на фоне лечения

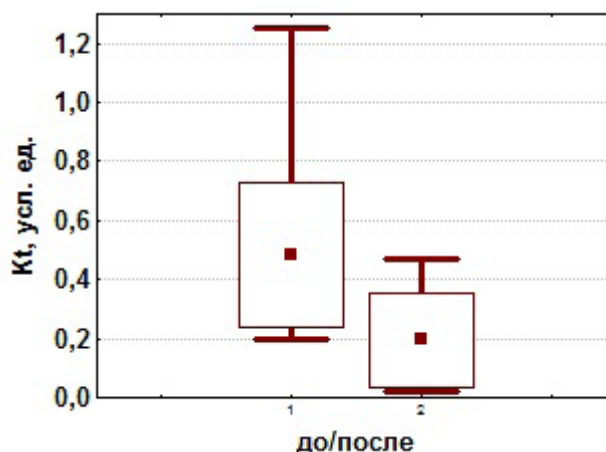


Рис. 4. Изменение Kt на фоне лечения

Результаты исследования и их обсуждение

Рассчитывали среднее и стандартное отклонение ($M \pm m$), линейный коэффициент корреляции Пирсона (r), для сравнения изменения показателей на фоне лечения применялся критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Параметры Kt и T_1 вычисляются из одной и той же кривой спонтанной агрегации эритроцитов в результате различной математической процедуры. Связь между этими параметрами нелинейна (рис. 1). Поэтому коэффициент корреляции между этими величинами не превышает 0,78 при $p = 0,001$. Поскольку все зависимости между сравниваемыми параметрами в основном нелинейны, то можно считать максимально возможным коэффициент корреляции $r = 0,8$. Исходя из этого в данном исследовании мы оценивали интервал $0,3 \leq r \leq 0,47$ как значимую связь, $0,47 \leq r \leq 0,64$ — как выраженную и $0,64 \leq r \leq 0,8$ — как сильную, а при r более 0,8 — как функциональную.

Все 20 больных псориатическим артритом были с тяжелыми нарушениями периферического кровотока, характеризующимися в среднем $12,6 \pm 2,4$ классом. Реологические свойства крови соответствовали 2-й

степени тяжести: $T_1 = 5,4 \pm 2,8$ (с), $Kt = 0,48 \pm 0,24$ (с⁻¹), $I_{(2,5)} = -4,4 \pm 5,0$ (%); $\beta = 45,5 \pm 9,3$ (с⁻¹).

После применения плазмафереза или переливания реополиглокина среднее значение класса периферического кровообращения составило $4,8 \pm 1,9$, т.е. кривая фотоплетизмограммы вошла в пределы установленной нормы (рис. 2).

Реологические параметры крови стали: $T_1 = 12,3 \pm 7,14$ (с) (рис. 3), $Kt = 0,19 \pm 0,16$ (с⁻¹) (рис. 4), $I_{(2,5)} = -13,8 \pm 1,5$ (%) (рис. 5), $\beta = 34,0 \pm 7,6$ (с⁻¹) (рис. 6). Средняя тяжесть реологических нарушений составила 0,5. Все изменения были статистически значимыми ($p \leq 0,02$). Таким образом, плазмаферез и реополиглокин подтвердили свою эффективность как средства, восстанавливающие суспензионную стабильность крови.

Для установления причинно-следственных связей между периферическим кровообращением и реологическими свойствами крови был проведен корреляционный анализ.

На рис. 7 показана связь между степенью нарушения периферического кровообращения и характерным временем образования линейных агрегатов T_1 .

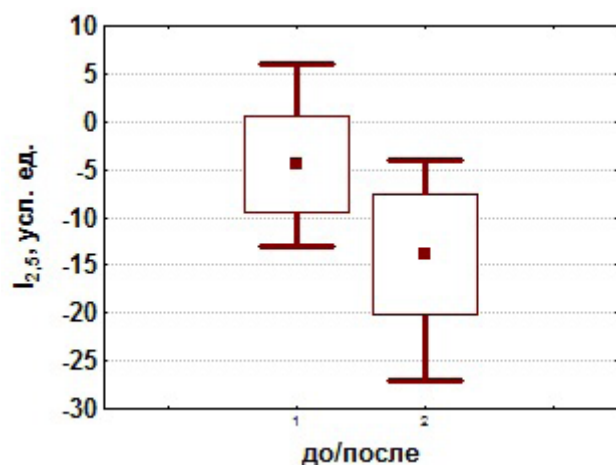


Рис. 5. Изменение $I_{2,5}$ на фоне лечения

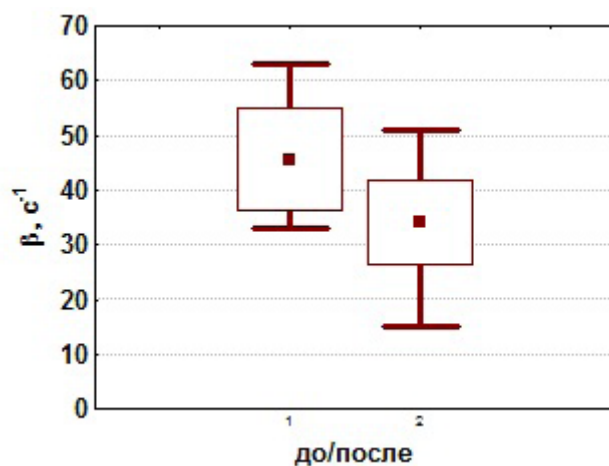


Рис. 6. Изменение β на фоне лечения

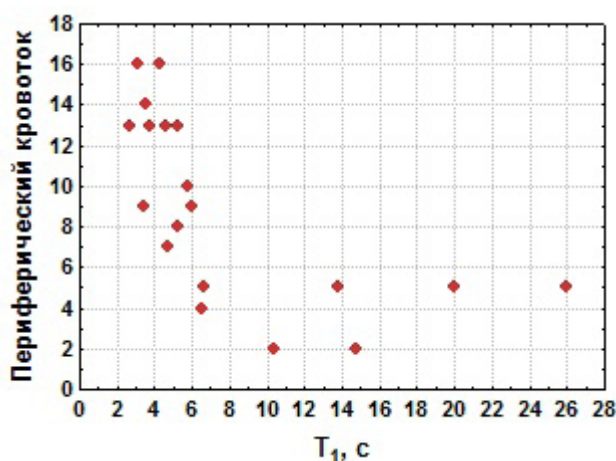


Рис. 7. Связь между классом периферического кровотока и T_1

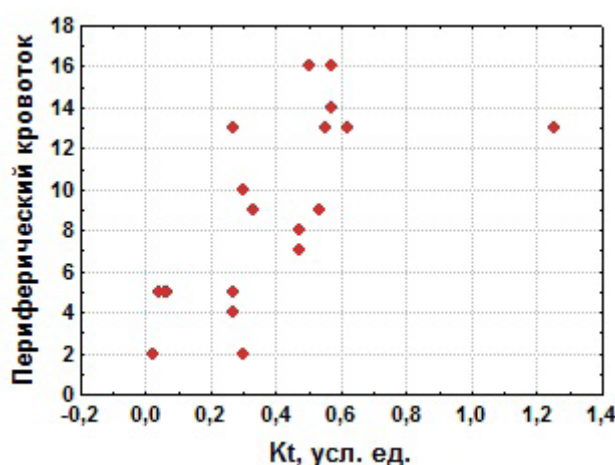


Рис. 8. Связь между классом периферического кровотока и Kt

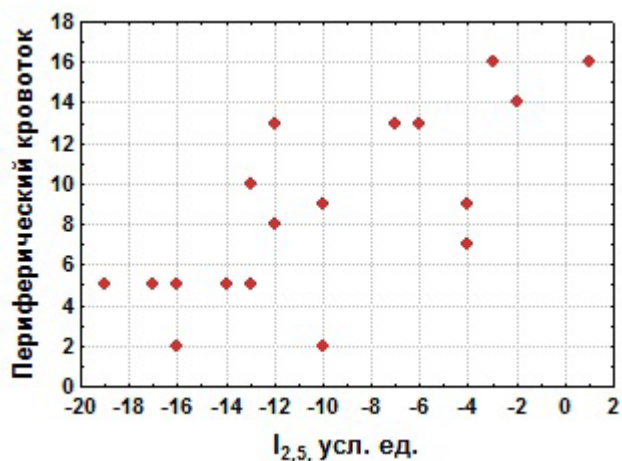


Рис. 9. Связь между степенью нарушения периферического кровотока и прочностью особо крупных агрегатов $I_{(2,5)}$

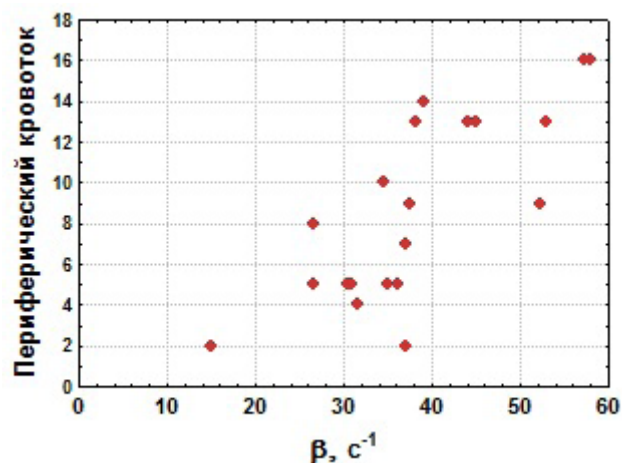


Рис. 10. Связь между классом периферического кровотока и β

Расчеты показали высокую степень корреляции между этими величинами: $r = 0,81$ при $p = 0,05$.

На рис. 8 приведена связь между степенью нарушения периферического кровотока и скоростью образования агрегатов Kt . Здесь связь еще выше и близка к функциональной, так как $r = 0,91$ при $p = 0,007$.

Рис. 9 также свидетельствует о сильной зависимости между прочностью самых крупных агрегатов и периферическим кровообращением. Коэффициент корреляции здесь оказался $0,76$ при $r = 0,0001$.

Общая прочность эритроцитарных агрегатов, определяемая параметром β , как это показано на рис. 10, также тесным образом связана с нарушением периферического кровотока ($r = 0,77$, $p = 0,0007$).

Данные капилляроскопии в контрольной группе ($n = 20$): СЧК = $26 \pm 3,7$; ИК = $12,6 \pm 6,5$ %; ИзК = 0-1.

В группе больных псориатическим артритом с остеолитом обнаружено значимое увеличение СЧК = $30 \pm 3,9$ ($p < 0,01$), ИК = 88 ± 13 % ($p < 0,01$), ИзК = $19 \pm 3,3$ ($p < 0,01$) в сочетании с гиперагрегацией: $T_1 = 5,8 \pm 0,73$ (с), $Kt = 0,44 \pm 0,2$ (c^{-1}), $\beta = 46,8 \pm 15,0$ (c^{-1}), $I_{(2,5)} = -10,5 \pm 7,4$ %.

Корреляционный анализ выявил выраженную положительную связь между СЧК и параметром β : $r = 0,52$ при $p = 0,02$.

Крупные агрегаты образуются в посткапиллярном русле в зонах слабого течения в венозных «озерах» или «лакунах», где кровоток может останавливаться на достаточно длительное время, которое превышает характерное время образования агрегатов. Это является достаточным условием образования агрегатов, состоящих из множества эритроцитов. В этой области может наблюдаться гравитационное расслоение крови, при котором плазма течет по неподвижному слою осевших эритроцитов. Эта форма нарушения реологических свойств крови в большей степени должна влиять на венозный отток и осуществляет поставку крупных агрегатов в правую половину сердца. Капиллярный кровоток в большей степени зависит от параметра β , так как в крупных сосудах, как правило, крупные агрегаты разрушаются или сбрасываются по крупным шунтам и до периферии

доходят прочные мелкие агрегаты, блокирующие артериоларный кровоток. Можно сказать, что прочность крупных агрегатов связана с централизацией кровотока, а мелких — с запуском капиллярной сети (числом «плазменных» капилляров). Недостаточность капиллярного кровообращения стимулирует компенсаторное образование новых капилляров.

Степень связи между реологией крови и периферическим кровообращением, обнаруженная нами столь высока, что позволяет по результатам реологических измерений предсказывать возможную тяжесть патологии периферического кровотока.

С полным основанием мы можем утверждать: гиперагрегационный синдром тождественно равен нарушению периферического кровообращения как фактор внутрисосудистой патологии.

Плазмаферез, проведенный больным с рефрактерной гипертонией также нормализовал реологические свойства крови. Так, вязкость крови при скорости сдвига 1 обратная секунда (η^{-1}) изменилась с $23,9 \pm 1,3$ (мПас) до $16,1 \pm 1,1$ (мПас), вязкость крови при 100 обратных секундах (η^{-100}) с $5,1 \pm 1,1$ (мПас) до $4,3 \pm 0,1$ (мПа), а предел текучести (τ_0) — с $8,2 \pm 1,0$ (мПа) до $4,2 \pm 0,5$ (мПа). При этом уровень патологических изменений периферического кровотока уменьшился незначительно: с $14,5 \pm 0,3$ до $11,3 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Корреляционные связи между изменением макро-реологических показателей и балльной оценкой изменений периферического кровотока обнаружены не были. В данном случае доминирующей формой патологии периферического кровообращения является сосудистая патология.

Полученные данные позволяют считать, что применение двух диагностических методов (акселерометрии и гемореологического контроля) дает возможность разделять внутрисосудистый и сосудистый факторы нарушения периферического кровообращения и позволяет правильно ориентировать терапевтические мероприятия.

Выводы

1. Плазмаферез и переливание реополиглокина являются эффективным способом восстановления

периферического кровотока за счет восстановления суспензионной стабильности крови.

2. Показана высокая степень зависимости периферического кровотока от всех показателей, характеризующих агрегационное состояние крови.

3. В случае, если периферическое кровообращение не восстанавливается после нормализации реологических свойств крови, то это сосудистая патология, которая требует лечебных мероприятий, направленных на изменение диаметра сосудов и уменьшение ригидности стенки.

4. Теория акселерометрической плетизмографии, основанная на отражении и сложении пульсовых волн нуждается в серьезном уточнении, так как в нее не входят параметры, характеризующие микро-реологические свойства крови.

5. При анализе нарушений периферического кровообращения необходимо достаточно четко разделять сосудистый и внутрисосудистый (гемореологический) факторы для правильной ориентации проводимой терапии.

Литература

1. Copley, A. L. *Hemorheology of the microcirculation. Blutgerinnung und mikro-zirkulation* / A. L. Copley. — Stuttgart ; N.-Y., 1976. — P. 96–115.
2. Gelin, L.-E. *Intravascular aggregation of blood cells and tissue metabolic defects* / L.-E. Gelin // *Advances in experimental medicine and biology*. — 1973. — Vol. 37. — P. 647–656.
3. Firsov, N. N. *Clinical application of the measurement of spontaneous erythrocyte aggregation and disaggregation : a pilot study* / N. N. Firsov [et al] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. — 1998. — Vol. 18. — № 2–3. — P. 87–97.
4. Klingel, R. *Rheopheresis : rheologic, functional and structural aspects* / R. Klingel [et al] // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. — 2000. — Vol. 4. — № 5. — P. 348–357.
5. Korotaeva, T. V. *Erythrocytes aggregation in healthy donors at native and standard hematocrit : The influence of sex, age, immunoglobulins and fibrinogen concentrations. Standardization of parameters* / T. V. Korotaeva [et al] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. — 2007. — Vol. 36. — № 4. — P. 335–343.
6. Schmid-Sch'nein, H. *Blood rheology and the distribution of blood flow within the nutrient capillaries* / H. Schmid-Sch'nein // *Bibliotheca Haematologica*. — 1975. — № 41. — P. 1–15.
7. Schmid-Sch'nein, H. *Erythrocyte rheology and the optimization of mass transport in the microcirculation* / H. Schmid-Sch'nein // *Blood Cells*. — 1975. — № 1. — P. 285.
8. Schooneman, F. *Hemorheology and therapeutic hemapheresis* / F. Schooneman, C. Claise, J. F. Stoltz // *Transfusion science*. — 1997. — Vol. 18. — № 4. — P. 531–540.
9. Takazawa, K. *Clinical usefulness of the second derivative of a plethysmogram (acceleration plethysmogram)* / K. Takazawa // *Journal of Cardiology*. — 1993. — Vol. 23. — P. 207–217.
10. Takazawa, K. *Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform* / K. Takazawa // *Hypertension*. — 1998. — Vol. 32. — № 2. — P. 365–370.