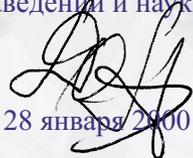


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

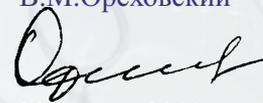
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



28 января 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



28 января 2000 г.

Регистрационный № 130-9911

## ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Могилев 2000

**Учреждения-разработчики:** Белорусский НИИ экологической и профессиональной патологии (БелНИИЭПП), НИИ гематологии и переливания крови (НИИ ГПК), ОАО «Белмедпрепараты»

**Авторы:** канд. мед. наук Н.Г. Кручинский, канд. мед. наук А.И. Тепляков, канд. мед. наук, доц. В.Н. Гапанович, канд. мед. наук Д.В. Теплякова, канд. мед. наук П.Т. Петров, М.П. Лапковский

**Рецензенты:** канд. мед. наук Г.М. Костин, д-р мед. наук А.С. Федулов

Методические рекомендации предназначены для врачей, занимающихся вопросами клинической лабораторной диагностики и интенсивной терапии (реаниматологи, кардиологи, невропатологи, терапевты) атеросклероза и его осложнений.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>I. ОСНОВЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ</b> .....	7
I.1. Понятие вязкости крови и механизмы ее формирования .....	7
I.2. Клеточные и гуморальные факторы, определяющие формирование вязкости крови .....	8
I.3. Реологические свойства крови при ИБС и цереброваскулярной патологии .....	10
<b>II. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ</b> .....	13
II.1. Вискозиметрия и вискозиметрические течения .....	13
II.2. Методика проведения вискозиметрического анализа .....	14
<b>III. УПРОЩЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ</b> .....	17
III.1. Фильтрационные методы .....	17
III.2. Шприц-вискозиметр .....	18
<b>IV. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИСКОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСНОВНЫЕ РАСЧЕТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ</b> .....	19
IV.1. Вискозиметрическая кривая .....	19
IV.2. Расчетные параметры структурно-функционального состояния эритроцитов .....	23
<b>V. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ</b> .....	27
V.1. Средства, влияющие на реологические свойства крови .....	27
V.2. Низкомолекулярные гепарины в комплексе коррекции гемореологических нарушений .....	31

## **ВВЕДЕНИЕ**

Клинический анализ реологических свойств крови является на сегодняшний день такой же необходимостью, как и изучение состояния системы гемостаза, центральной и церебральной гемодинамики у пациентов с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией.

Комплекс гемостазиологических и реологических исследований характеризует условия циркуляции крови в различных отделах сосудистого русла, определяет факторы, непосредственно влияющие на внутрисосудистую циркуляцию, и их взаимодействие.

Основное значение при оценке реологических свойств крови имеет вискозиметрическое исследование. Выполнение подобного исследования в лабораторных условиях занимает не более 10 мин, что позволяет рассматривать его как экспресс-тест.

В настоящее время имеется достаточно большое число исследований, свидетельствующих о наличии нарушений реологических свойств крови при ишемической болезни сердца, стенозирующем атеросклерозе нижних конечностей, сосудов головного мозга, гипертонической болезни и при некоторых гематологических заболеваниях.

К сожалению, гемореологические исследования не нашли такого широкого распространения в клинической практике, как отдельные тесты гемостазиограммы. Это существенно ограничивает полноту и дифференцированность проведения корректирующих терапевтических мероприятий.

В то же время, значение биофизических и биохимических условий кровотока в различных отделах сосудистого русла определяется тем, что они лежат в основе окклюзионно-тромботических осложнений атеросклеротического процесса, а основные их клинические формы — инфаркт миокарда и ишемический инсульт — занимают первое и второе места среди причин смертности населения республики.

В ряде случаев выраженность нарушений текучести крови определяет тяжесть состояния больного, а иногда и прогноз заболевания. Современная терапия вышеперечисленных заболеваний должна быть направлена на коррекцию нарушений реологических свойств крови, что требует определенного оснащения для контроля за вязкостью крови.

Основным требованием к аппаратуре для измерения вязкости крови является необходимость работы в заданных условиях потока — напряжений или скоростей сдвига. Выпускаемые зарубежными фирмами «Contraves» (Швейцария), «Haake» (ФРГ), «Anton Paar» (Австрия) и «Paar Phisica» (ФРГ) аппараты для измерения вязкости крови позволяют корректно проводить эти измерения, но представляют собой сложные и дорогостоящие комплексы, ориентированные на решение исследовательских задач.

Нами использован ротационный вискозиметр АКР-2 (совместное производство МП «Комед» и НИИ физико-химической медицины, Россия), которым уже оснащены некоторые клинические учреждения республики.

В настоящих рекомендациях авторы ставили своей целью познакомить практических врачей с возможностью лабораторной оценки состояния реологических свойств крови и предложить терапевтические подходы к коррекции выявляемых нарушений.

Авторы располагают опытом использования предлагаемого диагностического и терапевтического подхода у 375 больных с атеросклерозом различной степени выраженности, в комплексном обследовании и лечении которых использовалась экспресс-оценка реологических свойств крови и рекомендуемый принцип фармакологической коррекции нарушений.

Учитывая то обстоятельство, что реология является достаточно сложной областью исследования, авторы сочли возможным привести некоторые ее основы в первой части настоящих рекомендаций.

Кроме того, принимая во внимание то обстоятельство, что подавляющее большинство лечебных учреждений республики не оснащено приборами подобного типа, авторы напоминают об упрощенном (подробно описанном в литературе) способе оценки реологических свойств крови путем фильтруемости крови на бумаге, в разработку которого существенный вклад внесли и белорусские ученые.

## **I. ОСНОВЫ ГЕМОРЕОЛОГИИ**

Реологией называют ту область механики, которая изучает деформационные (реологические) свойства материалов, способы их установления и физическую природу. Описание реологических свойств крови требует поэтому введения ряда понятий и терминов, существенных для приложения реологических методов.

### **I.1. Понятие вязкости крови и механизмы ее формирования**

Кровь представляет собой негомогенную вязкую жидкость. Ее негомогенность обусловлена суспензированными в ней клетками, обладающими определенными способностями к деформации и агрегации.

В нормальных условиях в ламинарном кровотоке жидкость движется слоями, параллельными стенке сосуда. Вязкость крови, как и любой жидкости, определяется феноменом трения между соседними слоями, в результате которого слои, находящиеся возле сосудистой стенки, движутся медленнее, чем таковые в центре кровотока. Это приводит к формированию параболического профиля скорости, неодинакового в систоле и в диастоле.

*Вязкость крови представляет собой коэффициент пропорциональности между силой напряжения и коэффициентом трения (внутреннее трение слоев движущейся жидкости) или отношение силы напряжения к коэффициенту трения.*

Из этого определения строго следует, что чем больше вязкость, тем больше должна быть сила напряжения, необходимая для создания коэффициента трения или движения потока.

В простых жидкостях чем больше сила, приложенная к ним, тем больше скорость, т.е. сила напряжения пропорциональна коэффициенту трения, а вязкость жидкости остается величиной постоянной.

Однако, кровь не имеет фиксированной вязкости, поскольку является «неньютоновской» (несжимаемой) жидкостью, что определяется ее негомогенностью за счет суспендирования в ней форменных элементов, которые изменяют картину течения жидкой фазы, искривляя и запутывая линии тока. Кроме того, при низких значениях коэффициента трения форменные элементы крови образуют агрегаты («монетные столбики») и, напротив, при высоких значениях коэффициента трения деформируются в потоке. Интересно отметить также еще одну особенность распределения клеточных элементов в потоке. Указанный выше градиент скорости в ламинарном потоке крови (формирующий параболический профиль) создает градиент давления: в центральных слоях потока оно ниже, чем в периферических, что обуславливает тенденцию к перемещению клеток к центру.

## **1.2. Клеточные и гуморальные факторы, определяющие формирование вязкости крови**

Как показали многочисленные исследования, вязкость плазмы определяется ее электролитным и липидным составом, высокомолекулярными белками. Вязкость же цельной крови зависит в первую очередь от клеточного состава и структурно-функциональных параметров ее форменных элементов крови, прежде всего, эритроцитов, составляющих самую большую популяцию.

Суммарный объем эритроцитов примерно в 50 раз превышает объем лейкоцитов и тромбоцитов, в связи с чем реологическое поведение крови в крупных сосудах определяет их концентрация и структурно-функциональные свойства, к которым относятся следующие: эритроциты должны значительно деформироваться, чтобы не быть разрушенными при высоких скоростях кровотока в аорте и магистральных артериях, а также при преодолении капиллярного русла. Решающее значение здесь имеют физические свойства мембраны эритроцита, т.е. ее способности к деформации; а они зависят от соотношения внутриклеточного кальция и магния, концентрации АТФ, также величены рН и рСО<sub>2</sub>. В процессе образования эритроцитарных выростов — «зубчиков» — важную роль играет кальций, в результате эритроциты приобретают сферическую форму с образованием «шипиков», т.е. из сфероцитов превращаются в эхиноциты. Вязкость внутриклеточного содержимого кроме того зависит от концентрации и характеристики гемоглобина. Двояковогнутая форма эритроцитов отражает взаимосвязь поверхности клетки и ее объема.

Помимо индивидуальных особенностей мембраны и содержимого эритроцитов, вязкость крови зависит прежде всего от их количества (уровень гематокрита); отношение этих величин выражается экспоненциальной кривой. Когда уровень гематокрита высок, более всего страдает объем кровотока в мелких артериях и венах, но в русле микроциркуляции *in vivo* от его уровня вязкость не зависит.

Большие плазменные белки, такие как фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда и макроглобулины, могут оказывать значительное влияние на вязкость плазмы. Взаимодействие этих белков и клеток крови вызывает агрегацию эритроцитов при низком коэффициенте трения («монетные столбики» эритроцитов).

### **1.3. Реологические свойства крови при ИБС и цереброваскулярной патологии**

Повышение вязкости крови при различных клинических формах ИБС и цереброваскулярной патологии показано в ряде исследований и подтверждается нашими собственными данными.

Ухудшение реологических свойств крови влечет за собой следующие изменения кровообращения:

1) *снижение магистрального кровотока*, в частности по коронарным и церебральным артериям. Поэтому при ишемических поражениях сердца и мозга, значения гематокрита свыше 50% следует считать фактором риска осложненного течения этих заболеваний;

2) *повышение периферического сосудистого сопротивления*. Снижение исходно повышенного гематокрита приводит к уменьшению общего периферического и легочного сопротивления, в то же время рост периферического сосудистого сопротивления приводит к возрастанию нагрузки на миокард и тем самым способствует развитию гипертрофии;

3) *депонирование крови в венозной системе и снижение ее возврата к сердцу*. Снижение гематокрита и вязкости крови увеличивает венозный возврат к сердцу и повышает конечный диастолический объем обоих желудочков, что в соответствии с законом Старлинга увеличивает сердечный выброс;

4) *нарушение микроциркуляции*, обусловленное снижением способности эритроцитов к деформации в микроциркуляторном русле или тенденцией к развитию сладжевых реакций.

Большое внимание исследователей привлекает изучение связи между высокой вязкостью крови и тромбообразованием. Существуют по крайней мере 4 момента, указывающих на их взаимосвязь:

1) высокая вязкость крови или ее компонентов, обнаруживаемые при эпидемиологических обследованиях. Более того, данные литературы и результаты собственных исследований показывают, что *все известные на сегодняшний день факторы риска атеросклероза способствуют увеличению вязкости плазмы и/или цельной крови;*

2) тесная связь между степенью аномальности крови как «неньютоновской» жидкости и клиническим течением ишемической болезни;

3) прогрессирующее увеличение вязкости крови вследствие артериального тромбоза и ишемического состояния как результат формирования порочного круга по следующим основным механизмам: а) сепарация кровотока приводит к формированию областей с высоким напряжением сдвига, особенно в местах окклюзионных поражений, что создает оптимальные условия для адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к фактору Виллебранда и формирования «белого» тромбоцитарно-лейкоцитарного тромба; б) постстенотическая зона характеризуется формированием зоны с низкими значениями скоростей сдвига, где образуется «красный» (фибрин-эритроцитарный) тромб. Снижение перфузии микроциркуляторного русла усугубляет степень ишемизации, возникают условия для агрегации эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов с реализацией протеолитического и вазоконстрикторного потенциала;

4) локализация тромба, определяемая гемодинамическими факторами. Наибольшие условия для сепарации кровотока создаются в местах бифуркаций, изгибов сосудистого ложа (где наиболее часто и формируется атеросклеротическое поражение).

Таким образом, приведенные данные показали, что *состояние системы гемостаза и реологические свойства крови находятся в достаточно жесткой взаимосвязи и взаимозависимости*. Следует остановиться хотя бы и на том, что фибриноген — фактор коагуляционного каскада, является независимым от классических фактором риска атеросклероза, одним из основных белков воспалительной реакции и наиболее значимым фактором повышения вязкости плазмы (за счет участия в агрегации форменных элементов) и цельной крови.

## **II. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ**

### **II.1. Вискозиметрия и вискозиметрические течения**

Изменение реологических характеристик крови называют вискозиметрией (хотя оно и выходит за пределы только измерения вязкости), а течения, в которых оцениваются реологические свойства жидкости по данным опыта, называют вискозиметрическими.

Вискозиметры для оценки реологических свойств крови должны измерять напряжения сдвига в широком диапазоне скоростей сдвига. В ходе измерения необходимо поддерживать нормальную температуру, а исследование должно занимать как можно меньше времени во избежание изменения свойств крови в ходе измерения.

Перечисленным выше требованиям наилучшим образом соответствуют ротационные вискозиметры, которые нашли применение в клинической лабораторной диагностике. Выпускаемые серийно в бывшем СССР капиллярные вискозиметры хоть и более реально отражают геометрию потока крови, но вышеперечисленные требования для них трудновыполнимы.

Учитывая вышеизложенное, из отечественного оборудования наиболее удобным представляется анализатор вязкости крови — ротационный вискозиметр АКР-2 (разработка МП «Комед» и НИИ физико-химической медицины, Россия).

Возможность ручной установки скоростей сдвига в достаточно большом диапазоне позволяет получить значения динамической вязкости крови, отражающие особенности кровотока как в крупных артериях, так и в микроциркуляторном русле.

## **II.2. Методика проведения вискозиметрического анализа**

### **II.2.1. Подготовка образца крови**

С учетом того, что за время выполнения анализа цельная кровь может свернуться, необходимо добавление антикоагулянта. Наиболее оптимальным является добавление 3,8% цитрата натрия в соотношении 9:1, как при выполнении гемостазиологических тестов, так как в отличие от гепарина, этот антикоагулянт в указанной дозе существенно не влияет на структурно-функциональные параметры мембран форменных элементов крови.

Во избежание сладжирования форменных элементов и тем самым искажения результатов оценки, целесообразно проведение анализа не позднее, чем через 2 ч после взятия образца от пациента.

С этой же целью рекомендуется проведение анализа, начиная со скорости сдвига в 300 обратных секунд ( $\text{с}^{-1}$ ) со снижением в диапазоне, рекомендуемым для оценки вязкости крови.

Всего на выполнение теста необходимо 0,8 мл цельной венозной крови с антикоагулянтом. При исследовании другой биологической жидкости (плазма, ликвор, слюна и т.п.) объем пробы и соотношение жидкость/антикоагулянт остаются такими же.

### **II.2.2. Проведение вискозиметрического исследования**

Для клинической оценки получаемых результатов достаточно построения гемореологической кривой, отражающей зависимость вязкости крови (измеряемой в сантипуазах, сПз) от скорости сдвига ( $\text{с}^{-1}$ ).

С учетом данных литературы и результатов собственных исследований, нами рекомендуется определение вязкости крови в следующем диапазоне скоростей сдвига: 300, 200, 100, 75, 50, 20 и 10  $\text{с}^{-1}$  при стандартном гематокрите (0,45 л/л). Структурно-функциональное состояние эритроцитов оценивается по следующим расчетным тестам:

- индекс агрегации рассчитывается как отношение вязкости крови при скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$  к вязкости при скорости сдвига  $100 \text{ с}^{-1}$ ;
- индекс деформируемости эритроцитов представляет собой отношение значений вязкости крови при  $100 \text{ с}^{-1}$  к значениям при  $300 \text{ с}^{-1}$ .

Рекомендуемый диапазон скоростей сдвига при вискозиметрическом измерении обусловлен тем, что вязкость крови при низких скоростях сдвига (до  $10\text{--}20 \text{ с}^{-1}$ ) характерна для сосудов микроциркуляторного русла. В интервале  $20\text{--}75 \text{ с}^{-1}$  — для артерий малого и среднего калибра, а высокие скорости сдвига (более  $100\text{--}150 \text{ с}^{-1}$ ) моделируют кровотоки в артериях крупного калибра.

Реологический статус в сосудах малого и среднего диаметра формируется преимущественно за счет установления равновесия процессов эритроцитарной агрегации и дезагрегации, а в крупных сосудах — за счет способности эритроцитов к деформации. В магистральных артериях следует отметить усиление роли гемостазиологического баланса, определяемого свертывающей (сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный компоненты) и противосвертывающей (антикоагулянтный и фибринолитический компоненты) составляющими системы гемостаза.

*На вискозиметрические течения и абсолютные величины вязкости крови может оказывать влияние значительное число факторов:*

1) *величина гематокрита*, а следовательно и объем гемодилюции. Влияние этого фактора можно лишь до определенной степени нивелировать с помощью стандартизации гематокрита ( $0,45 \text{ л/л}$ ). Последнее связано с тем, что гематокрит определяется не только количеством эритроцитов, но также их объемом, обозначаемым как *MCV* (от англ. *mean cell volume* — *средний объем эритроцитов*) и характером распределения по объему (*RDW-CV*);

2) *структурно-функциональные параметры эритроцитов*, уровень острофазовых высокомолекулярных соединений и липидов в плазме. Чем выше уровень высокомолекулярных соединений, тем больше значения вязкости плазмы отклоняются от показателей, характерных для «ньютоновской» жидкости, и приближаются к кривой, описывающей реологические свойства растворов полимеров, усиливается способность эритроцитов к агрегации.

При наличии гиперлипидемии II, III, IV типов и высоком (более 3,5 г/л) содержании фибриногена в плазме крови с целью снижения их поверхностно-активных свойств рекомендовано нанесение на поверхность образца после установления якоря капли глицерина.

На деформируемость эритроцитов важное влияние оказывают внутриклеточные метаболические реакции, обусловленные кислотно-основным состоянием и степенью насыщения гемоглобина кислородом;

3) *характер и объем проводимой терапии* (медикаментозная терапия, направленная на коррекцию нарушений состояния системы гемостаза и функциональной активности тромбоцитов; инфузионная терапия, в зависимости от природы инфузионных растворов). В обязательном порядке следует учитывать и тот факт, что функциональную активность форменных элементов крови снижает (наиболее эффективно при стенокардии напряжения I–II функциональных классов при отсутствии факторов риска ИБС) большинство современных антиангинальных препаратов.

Знание этих особенностей поможет правильно оценить результаты вискозиметрического исследования.

### **III. УПРОЩЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ**

Как уже говорилось выше, авторы считают возможным кратко напомнить о существовании более простых методов оценки реологических свойств крови и функционального состояния эритроцитов, имеющих как свои достоинства (простота, относительная доступность, возможность использования в экстренных ситуациях), так и недостатки (упрощенность, трудность в стандартизации, сложности в воспроизводимости, использование не лечащим врачом, а специалистом по клинической лабораторной диагностике). Кроме того, следует упомянуть, что при использовании стеклянного вискозиметра типа ВК-4 возникают чисто технические сложности его широкого внедрения в практику: затруднения с отмывкой и высушиванием, хрупкость прибора.

#### **III.1. Фильтрационные методы**

Основаны на принципе неодинакового растекания жидкости с различной вязкостью по фильтровальной бумаге. Площадь растекания жидкости по бумаге тем меньше, чем больше ее вязкость. При этом процесс растекания находится в прямой зависимости от вязкости исследуемой жидкости и почти не зависит от качества фильтровальной бумаги. Для повышения точности метода рекомендуется применять сравнительный метод, сопоставляя каждый раз площадь растекания воды (физиологического раствора) и крови. Используя описанный метод, можно оценить также и способность эритроцитов к деформации (индекс деформируемости), предварительно трехкратно отмыв эритроциты физиологическим раствором. В настоящее время существует более сложная модификация этого метода (разработка РНЦГ АМН РФ), позволяющая сразу рассчитать значение индекса деформируемости эритроцитов, определив время растекания капли крови по бумаге.

## **III.2. Шприц-вискозиметр**

В литературе имеется описание импровизированного шприца-вискозиметра, пригодного, по мнению автора, к использованию в любом лечебном учреждении. Принцип устройства состоит в том, что в качестве калибровочной емкости рекомендуется использовать шприц на 1,0–2,0 мл; в качестве капилляра — длинную иглу с внутренним диаметром не более 1,0 мм. В шприц (выше отметки «1») набирается кровь, затем в строго вертикальном положении отмечается время опускания мениска крови от отметки «1» до отметки «0» в секунду. Зная время опускания поршня ( $t$ ) и  $d$  — постоянную величину, зависящую от площади внутреннего сечения иглы (выводится по жидкостям с известными величинами вязкости (вода, спирт и др.)), рассчитывается кинематическая вязкость крови ( $\text{мм}^2/\text{с}$ ) по формуле:  $V = d \times t$ .

Вместе с тем, авторы считают, что применение вышеперечисленных методов можно считать «вчерашним днем» современной реологии из-за их низкой чувствительности, специфичности и трудности в интерпретации получаемых результатов. По нашему мнению, фильтрационные методы могут быть использованы только в качестве дополнительных, при невозможности оценки реологических свойств крови с помощью ротационного вискозиметра и гематологического анализатора.

## IV. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ВИСКОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСНОВНЫЕ РАСЧЕТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

### IV.1. Вискозиметрическая кривая

Пример построения вискозиметрических кривых (зависимость «вязкость-скорость сдвига») приведен на рис. 1.

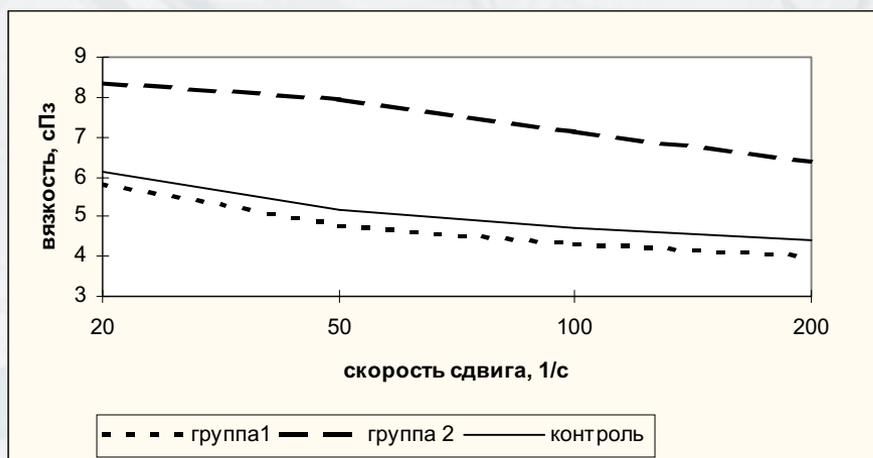


Рис. 1. Зависимость «вязкость–скорость» сдвига в обследуемых группах пациентов

Следует еще раз отметить, что формирование реологических кривых у пациентов с основными клиническими формами атеросклероза подчинено тем же вышеуказанным особенностям, а потому является конечным результатом влияния большого количества факторов, зачастую трудноучитываемых.

Следовательно, к понятию «нормальная реологическая кривая» при оценке абсолютных вискозиметрических параметров у пациентов нужно относиться с большой осторожностью (исключением являются абсолютные значения вязкости при самых низких значениях скоростей сдвига).

В ряде случаев абсолютные величины вязкости крови в контрольной группе здоровых лиц были выше, чем у обследуемых пациентов, что отмечают и другие авторы.

С целью уменьшения диагностической погрешности рекомендуется оценивать характеристическую вязкость крови (в этом случае используются относительные величины, полученные при приведении значений к максимальному, отмечаемому при значении скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$ ).

Как видно из представленного рисунка, реологическая кривая над осью абсцисс образует плато. *Высота расположения реологического плато зависит прежде всего от величины гематокрита, и наряду со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ гемограммы) характеризует суспензионную стабильность крови.*

Рассмотрим механизмы формирования реологического плато в зависимости от величины гематокрита. У пациентов с различными клиническими формами атеросклероза и низким значением гематокрита вследствие анемического синдрома при вискозиметрическом исследовании низкое расположение плато (менее 55% от максимального значения вязкости крови) характеризует нарушение белкового обмена и снижение содержания коллоидов наряду с повышением агрегационной функции эритроцитов. Снижение реологического плато необходимо расценивать как результат невысокого уровня фибриногена и его паракоагуляционных дериватов в плазме. Такая ситуация может возникнуть при II-й переходной стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови на грани декомпенсации, что повышает риск геморрагических осложнений. Для уточнения характера гемостазиологического дисбаланса рекомендуется развернутое гемостазиологическое исследование с оценкой состояния всех фаз свертывания крови, состояния антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов.

Высокое реологическое плато (более 75% от максимального значения вязкости крови) при снижении гематокрита характеризует повышение суспензионной устойчивости крови, которое обусловлено повышением концентрации коллоидов плазмы, что чаще всего при атеросклеротическом поражении сосудов обусловлено высоким уровнем фибриногена, компенсаторными реакциями со стороны фибринолиза (накопление продуктов деградации фибриногена/фибрина) либо развитием тромбинемии (накопление растворимых комплексов мономеров фибрина).

Формирование реологического плато при повышении уровня гематокрита определяется несколько иными механизмами при возрастании роли структурных и функциональных параметров эритроцитов.

Низкое расположение плато реологической кривой над осью абсцисс при стандартизованном показателе гематокрита характеризует развитие симптоматического эритроцитоза при невысоком значении MCV. При этом суспензионная стабильность крови снижается компенсаторно как реакция на чрезмерно высокое содержание эритроцитов в данном конкретном случае для данного конкретного пациента.

Следует обратить внимание на то, что показатель СОЭ в указанной ситуации оказывается малоинформативным, также как вискозиметрическое исследование без стандартизации гематокрита показывает, что чем выше гематокрит, тем больше нивелируется роль плазменных белков в формировании вязкости цельной крови. В данной ситуации рекомендуется определение вязкости плазмы крови (величина которой более 1,4 сПз указывает на повышение тромбогенной опасности), уровня острофазовых белков и определение показателей, характеризующих 3-ю фазу свертывания крови (фибринообразование).

Описанная ситуация имеет неопределенный прогноз: либо происходит стабилизация условий кровотока и центральной гемодинамики, либо реакция приобретает патологический характер с повышением риска возникновения тромбоза, что требует дифференцированного назначения реокорректоров и антитромботиков, а в зависимости от клинической ситуации и фибринолитиков, антикоагулянтов либо антиагрегантов).

Однако наибольшую тромбогенную опасность вызывает ситуация у пациентов с высоким реологическим плато при повышении уровня гематокрита, что характеризует высокую суспензионную стабильность крови при отсутствии компенсаторных реакций со стороны системы гемостаза.

*Согласно нашим данным, особенно опасно повышение гематокрита, связанное не только с повышением количества эритроцитов в периферической и/или венозной крови, но и увеличением показателей MCV и RDW-CV.*

При различных клинических формах атеросклероза увеличение MCV, как правило, не достигает значений, характерных для мега-лобластного или мегалоцитарного типа кроветворения (более 100 фм). Увеличение среднего объема эритроцита по данным гемограммы может быть обусловлено изменением функционального состояния эритрона либо наличием стабильных эритроцитарных агрегатов. Усиление тромботического риска при увеличении объема клетки обусловлено тем, что, во-первых, при увеличении MCV снижается способность эритроцитов к деформации при высоких напряжениях сдвига, во-вторых, существенно затрудняется их пассаж по микроциркуляторному руслу. В итоге, флуктуационное движение в микрососудах приводит к адгезии к сосудистой стенке. Затем под воздействием гидродинамических сил происходит повреждение с высвобождением вазоактивных медиаторов, протеолитических ферментов и многочисленных факторов, вызывающих активацию тромбоцитов.

#### **IV.2. Расчетные параметры структурно-функционального состояния эритроцитов**

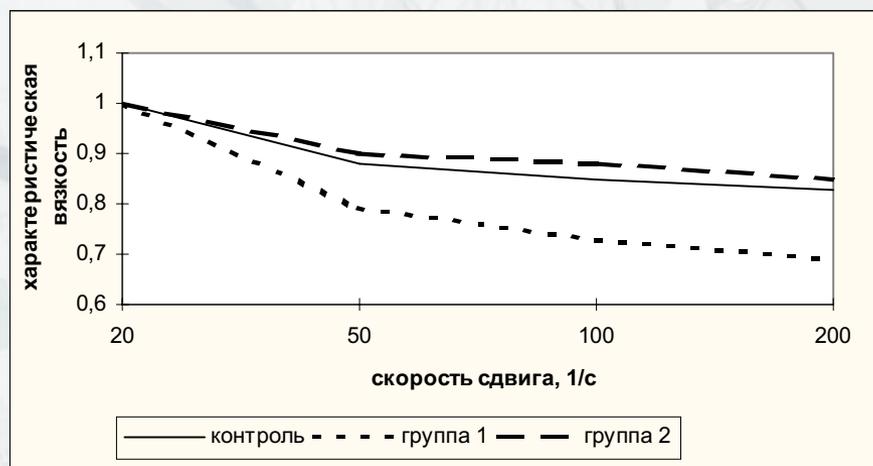
Влияние эритроцитов оценивается не только по вышеперечисленным параметрам, но и по степени крутизны подъема кривой «вязкость–скорость» сдвига. С учетом того, что при высоких скоростях сдвига эритроциты подвергаются деформации в потоке, оценить деформируемость эритроцитов можно с помощью индекса деформируемости эритроцитов, рассчитываемого как отношение вязкости крови при  $100 \text{ с}^{-1}$  к вязкости крови при  $300 \text{ с}^{-1}$ .

*У пациентов с различными клиническими проявлениями ишемической болезни этот показатель должен находиться в пределах 1,05–1,15 усл. ед. Выход индексов за указанный диапазон связан чаще всего с мембранной патологией и изменением размеров эритроцита*

Способность эритроцитов к образованию «монетных столбиков» реализуется при низких значениях скоростей сдвига и также может быть оценена с помощью только вискозиметрии как индекс агрегации эритроцитов. Он рассчитывается как отношение вязкости крови при  $10 \text{ с}^{-1}$  к этому параметру при  $100 \text{ с}^{-1}$ .

*Предельно допустимые значения при ИБС и цереброваскулярной патологии не должны превышать 1,5 усл. ед.*

Нами проведен анализ реологических свойств крови у 192 пациентов с различными клиническими вариантами течения ИБС и цереброваскулярной патологии, результаты которого приведены на рис. 2–3.



*Рис. 2. Реологические кривые, полученные при изучении характерной вязкости*

С учетом сложившейся экологической ситуации, анализ реологических свойств крови проводился в зависимости от влияния экологических факторов: ионизирующая радиация в малых дозах при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (группа 1), при постоянном проживании на контаминированных территориях (группа 2), жители города Могилева (группа 3, условно контрольная), подвергающиеся химической контаминации проатерогенными серосодержащими соединениями (прежде всего сероуглеродом).

Первая группа характеризуется следующей особенностью: низкое расположение плато на фоне повышенного гематокрита (рис. 2). Это указывает на низкую суспензионную устойчивость крови, связанную с избыточным для каждого данного случая количеством эритроцитов. Это состояние характеризует повышение тромбогенной опасности, однако развитие тромботических осложнений еще не очевидно.

Вторая группа пациентов, напротив, характеризуется высоким реологическим плато на фоне повышенного гематокрита, т.е. высокой суспензионной устойчивостью, что является свидетельством мощного реологического фактора тромбогенной опасности. Это существенно увеличивает риск ишемических поражений и тяжесть их течения, особенно на уровне перфузии микроциркуляторного русла.

Обращает на себя внимание и достоверное изменение индекса деформируемости эритроцитов во второй группе пациентов по сравнению с первой, что является результатом изменения структуры мембраны эритроцитов и снижения их метаболической активности.

Для всех групп пациентов изменения структурных параметров эритроцитов оказались идентичными и связанными с увеличением среднего объема эритроцита при нормальных значениях показателей содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Таким образом, у пациентов с различными клиническими формами атеросклероза обнаружены изменения реологических свойств крови, которые в различных исследуемых группах носят различный характер.

С учетом распространенности сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии и неблагоприятной экологической обстановки в республике коррекция гемореологических нарушений представляет актуальную проблему.

## V. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

### V.1. Средства, влияющие на реологические свойства крови

#### V.1.1. Низкомолекулярные декстраны

Реополиглукин (реомакродекс)

Неорондекс

Рондферрин

Низкомолекулярные декстраны уменьшают вязкость крови во всем диапазоне скоростей сдвига, в основном благодаря эффекту Томса — снижению сопротивления течению в турбулентном режиме, снижают агрегационную функцию эритроцитов и тромбоцитов (предполагается снижение активности фактора Виллебранда), способствуют току жидкости из тканей в сосудистое русло, улучшают перфузию микроциркуляторного русла, «обволакивают» эндотелий сосудистой стенки.

*Неорондекс (ОАО «Белмедпрепараты»)* представляет собой гамма-модифицированный декстран с молекулярным весом 62500 (7500). Модификация декстрана в препарате обуславливает несколько иные эффекты по сравнению с реополиглукином: более выраженный эффект при сниженной деформируемости эритроцитов и повышении их агрегации, более выраженный детоксикационный эффект. Показано, что неорондекс обладает и менее выраженными аллергенными свойствами.

Препарат эффективен при высоком риске окклюзионно-тромботических осложнений, прогрессировании ишемической болезни (транзиторные ишемические атаки, нестабильная стенокардия, декомпенсация облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей).

Рекомендуемый курс инфузионной терапии: не менее 3–5 инфузий ежедневно по 400 мл.

## Экспресс-оценка реологических свойств крови и методы коррекции их нарушений у пациентов с атеросклерозом

По нашим данным, снижение вязкости крови наблюдается уже на следующие сутки после начала инфузионной терапии неорондексом, а после курса снижение вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига носит достоверный характер (рис. 3).



Рис. 3. Влияние курса инфузионной терапии препаратом неорондекс на реологические свойства крови.

Следует отметить также стабилизацию уровня реологического плато после третьей инфузии: при сниженном реологическом плато обнаружен стабилизирующий эффект препарата, при высоком исходном расположении — снижение до пределов нормального диапазона (0,65–0,75). Достоверно увеличивается и исходно сниженная деформируемость эритроцитов.

Побочные действия: декстраны обладают свойствами антигена, которые тем выше, чем больше молекулярная масса. Поэтому у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом (медикаментозная аллергия, бронхиальная астма) препарат следует применять с осторожностью. Неорондекс, как и все растворы, увеличивающие объем плазмы, следует с осторожностью применять при застойной сердечной недостаточности.

*Рондферрин (ОАО «Белмедпрепараты»)* помимо гамма-модифицированного декстрана с аналогичным молекулярным весом, содержит комплексы железа, кобальта и меди и разработан как полифункциональный кровезаменитель, стимулирующий эритропоэз при острой кровопотере.

В то же время препарат оказался эффективным реокорректором у пациентов с атеросклерозом и сопутствующими железодефицитными состояниями и железодефицитными анемиями, усугубляющими ишемию сердца и мозга за счет присоединения дисциркуляторно-гипоксического синдрома.

Исходная оценка реологических свойств крови у таких пациентов при стандартизации гематокрита показала, что с уменьшением MCV возрастает индекс агрегации эритроцитов, что существенно усугубляет нарушение микроциркуляции. Применение рондферрина в дозах, аналогичных неорондексу, снижает повышенную агрегационную активность эритроцитов и стимулирует эритропоэз, что позволяет в более ранние сроки купировать проявления дисциркуляторно-гипоксического синдрома.

### **V.1.2. Пентоксифиллин (трентал)**

Пентоксифиллин (трентал) — производное метилксантина, нормализует реологические свойства крови, сосудистый тонус, микроциркуляцию. Основной механизм действия — ингибирование фосфодиэстеразы, агонист-антагонист аденозина по отношению к пуриноцепторам  $P_1$  и  $P_2$ . Блокада фосфодиэстеразы приводит к накоплению в эндотелиоцитах и форменных элементах крови цАМФ.

Препарат снижает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке и их агрегацию, снижает адгезию нейтрофильных гранулоцитов, увеличивает деформабельность эритроцитов, за счет чего снижает вязкость крови. Пентоксифиллин снижает секрецию провоспалительных цитокинов, за счет этого и уровень острофазовых белков, в том числе фибриногена.

Все это и объясняет широкий спектр показаний для применения препарата. Препарат оказался эффективным при ишемическом инсульте, нарушениях периферического кровообращения, вызванных атеросклеротической окклюзией, диабетической ангиопатии, прогрессирующих формах дисциркуляторной энцефалопатии.

Пентоксифиллин противопоказан в остром периоде инфаркта миокарда, геморрагическом диатезе.

При острых формах ишемической болезни головного мозга (транзиторные ишемические атаки, преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт) и декомпенсации периферического кровообращения при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей эффективны инфузии препарата в дозе 100–300 мг внутривенно капельно медленно.

*Сочетанное применение декстранов (неорондекса, реополиглюкина) и пентоксифиллина обладает выраженным аддитивным реокорректирующим эффектом и, на наш взгляд, является патогенетически оправданным.*

Это сочетание позволяет в ряде случаев снизить суточную дозу трентала до 100 мг и в более ранние сроки перейти на пероральный прием препарата. Отмеченное нами снижение дозы препарата без потери его эффективности уменьшает число побочных реакций, к которым относятся чувство жара, головная боль, снижение артериального давления, развитие синдрома обкрадывания при тяжелом стенозирующем поражении церебральных и коронарных артерий. При стабилизации состояния рекомендуется переход на пероральный прием препарата: 100–200 мг 3–4 раза в день, еще более оптимален переход на ретардированные формы — трентал–ретард по 400 мг 1–2 раза в день.

Пентоксифиллин следует с осторожностью применять при артериальной гипотензии, риске геморрагических осложнений, в том числе при язвенной болезни, аритмиях, сердечной и почечной недостаточности.

Пентоксифиллин (трентал) потенцирует действие антитромботиков, антиангинальных, гипотензивных и антидиабетических препаратов.

## **V.2. Низкомолекулярные гепарины в комплексе коррекции гемореологических нарушений**

*При развитии выраженного гиперкоагуляционного состояния и высокой тромбогенной опасности, по данным как гемостазиологического, так и вискозиметрического исследования, у пациентов с различными формами атеросклероза хороший эффект достигается при сочетанном применении декстранов с низкомолекулярными гепаринами.*

В отличие от нефракционированных гепаринов, препараты обладают преимущественной анти-Ха активностью, что снижает риск геморрагических осложнений. Применение низкомолекулярных гепаринов при подкожном введении не требует лабораторного гемостазиологического мониторинга (необходим только периодический контроль количества тромбоцитов). В то же время эти препараты существенно дополняют и усиливают эффекты реокорректоров.

Наиболее известны следующие препараты:

фраксипарин (надропарин);

фрагмин (дальтепарин);

клексан, ловенокс (эноксапарин)

кливарин (ревипарин);

инноксеп (тинзапарин);

моно-емболекс (цертопарин, сандопарин);

сулодексид (парнапарин);

фрагмин (логипарин).

При общих показаниях, противопоказаниях и побочных эффектах препараты различаются по способу получения, распределению и длине цепей гликопротеина, кинетике, дозировкам и способам применения.

Тем не менее, следует отметить, что в отличие от нефракционированного гепарина, антитромботическая активность сохраняется намного дольше (в течение суток), что определяет и кратность введения — 1–2 раза в сутки, а длительность терапии может составлять несколько недель.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Следует отметить, что антиангинальные, гипотензивные и антиаритмические препараты нашли широкое применение в кардиологической практике.

Возможности же реокорректирующей, антитромботической (и антиатеросклеротической) терапии в настоящее время используются недостаточно полно. Это связано с тем, что гемореологические исследования на сегодняшний день не вышли за пределы научных лабораторий, а оценка реологических свойств крови, к сожалению, не нашла широкого распространения в клинической практике. Более распространенные гемостазиологические исследования сводятся лишь к нескольким коагулологическим тестам.

*Использование ротационного вискозиметра позволяет провести экспресс-оценку не только вискозиметрических параметров, но и оценить индивидуальные особенности макро- и микрореологических параметров, которые отражают интегральные биофизические свойства кровотока в различных отделах циркуляции.*

С учетом тесной связи изменения реологических свойств крови и состояния системы гемостаза, практически все антитромботики в то же время обладают реокорректирующими свойствами в зависимости от точек приложения. Это открывает дополнительные возможности для патогенетически оправданной оптимизации применения традиционных реокорректирующих и антитромботических препаратов.

Влияние антитромботиков на основные звенья системы гемостаза находится в стадии интенсивного изучения. Разработка новых антитромботических средств, в частности антагонистов интегринов P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> тромбоцитов (амциксимаб, ламифибан, интегрелин) открывает новые перспективы в лечении и профилактике тромбозов и эмболий.

В то же время, перспективным направлением оптимизации представляется изучение реокорректирующих свойств основных классов антиангинальных препаратов и антитромботиков, что может способствовать улучшению результатов лечения.