

Гемореологические параметры у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного обмена

Е.Д. Абрашкина¹, Р.Б. Орлов¹, Н. Шаалали¹, Е.А. Шутемова², О.А. Назарова^{1*},
О.А. Пахрова¹

¹ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»; ²ГУЗ «Кардиологический диспансер». Иваново, Россия

Hemorheological parameters in patients with arterial hypertension and lipid metabolism disorders

E.D. Abrashkina¹, R.B. Orlov¹, N. Chaalali¹, E.A. Shutemova², O.A. Nazarova^{1*},
O.A. Pakhrova¹

¹Ivanovo State Medical Academy; ²Cardiology Dispanser. Ivanovo, Russia

Цель. Изучить гемореологические нарушения у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующей дислипидемией (ДЛП).

Материал и методы. Обследованы 83 больных АГ без поражения органов-мишеней, из которых 30 не имели нарушений липидного обмена, у 53 зарегистрирована ДЛП – общий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л. Пациентам проводили общеклиническое обследование, а также исследование гемореологического профиля: гематокрит, вязкость плазмы, вязкость крови методом ротационной вискозиметрии при различных скоростях сдвига, агрегация эритроцитов (АЭ) оптическим и автоматическим методами, деформируемость эритроцитов (ДЭ) фильтрационным методом, а также цитоархитектоника эритроцитов.

Результаты. Установлено ухудшение реологических свойств крови у больных АГ с ДЛП, по сравнению со здоровыми лицами, в виде повышения вязкости крови при высоких и средних скоростях сдвига, увеличения АЭ и ухудшения ДЭ, коррелирующих с нарушениями липидного обмена.

Заключение. У пациентов с АГ при присоединении ДЛП формируются значимые гемореологические нарушения, обусловленные изменениями липидного обмена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, гемореологические нарушения.

Aim. To study hemorheological disturbances in patients with essential arterial hypertension (AH) and dyslipidemia (DLP).

Material and methods. In total, 83 AH patients without target organ disease were examined, including 30 without lipid metabolism disorders and 53 with DLP (total cholesterol, TCH >5 mmol/l and/or triglycerides, TG >1,7 mmol/l). All participants underwent general clinical examination and hemorheology assessment (hematocrit, plasma viscosity, blood viscosity by rotation viscosimetry at various shift speeds, erythrocyte aggregation (EA) by optic and automatic methods, erythrocyte deformability (ED) by filtration method, and erythrocyte cytoarchitectonics).

Results. In patients with AH and DLP, comparing to healthy participants, impaired blood rheology was observed, manifesting in increased blood viscosity in high and average shift speeds, increased EA and impaired ED, which correlated with lipid metabolism disturbances.

Conclusion. In patients with AH and DLP, blood rheology parameters were significantly affected due to disturbed lipid metabolism.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, hemorheological disorders.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nauka@isma.ivanovo.ru;
oanazarova@mail.ru
Тел.: (4932) 32-77-42

[¹Абрашкина Е.Д. – врач клиники, ¹Орлов Р.Б. – доцент кафедры терапии и амбулаторной медицины факультета дополнительного и послевузовского профессионального образования, ¹Шаалали Н. – очный аспирант, ²Шутемова Е.А. – зам. главного врача по лечебной работе, ¹Назарова О.А. (*контактное лицо) – проректор по научной работе и международному сотрудничеству, ¹Пахрова О.А. – заведующая лабораторией гемореологии и микроциркуляции научно-исследовательского центра].

Артериальная гипертония (АГ) — многофакторное, гетерогенное в патофизиологическом и клиническом отношении заболевание; в ее развитии задействованы различные системы регуляции артериального давления (АД). В основе гемодинамических изменений при АГ лежит повышение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное в числе прочих факторов и увеличением вязкости крови [13,14]. Известно, что у больных АГ имеются гемореологические нарушения, проявляющиеся повышением вязкости крови, агрегации эритроцитов (АЭ) и ухудшением их деформируемости (ДЭ) [5,13,14]. Однако до сих пор не изучена связь факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и реологических нарушений при АГ, а также характер вызываемых отдельными факторами реологических нарушений. В то же время установление причинно-следственных связей в развитии гемореологических нарушений будет способствовать разработке способов их своевременной коррекции. В некоторых исследованиях показано, что улучшение реологических свойств крови может обеспечивать дополнительный эффект при лечении больных АГ [2,6].

Целью этого исследования явилось изучение гемореологического профиля у больных АГ с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клиники Ивановской медицинской академии и специализированного кардиологического отделения ГУЗ “Кардиологический диспансер” г. Иваново.

В основную группу (ОГ) были включены 83 пациента (33 мужчины и 50 женщин) в возрасте 25–54 лет (средний возраст — $42,6 \pm 9,0$) с АГ без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, АГ I–II степеней (ст.). Средняя продолжительность АГ составила 7 ± 2 года. В исследование не включали пациентов, имеющих сопутствующие хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

Пациентам проводили общеклиническое обследование в соответствии с Рекомендациями ВНОК [1], включающее лабораторные исследования, электрокардиограмму, эхокардиограмму.

Исследование гемореологических показателей проводили в лаборатории микроциркуляции крови научно-исследовательского центра ИвГМА. Оно включало в себя: определение гематокрита, вязкости плазмы, вязкости крови методом ротационной вискозиметрии при низких и высоких скоростях сдвига (10 с^{-1} , 200 с^{-1}). Также изучали спонтанную АЭ (сАЭ) прямым оптическим методом (размер агрегатов, показатель агрегации, процент неагрегированных эритроцитов [11]), кинетику процесса [7,8,12] на автоматическом эритроагрегометре МА-1 (Россия) с определением показателя агрегации (ПА) через 5 и 10 с после полной остановки кровотока (M_5 и M_{10}). Дополнительно оценивали АЭ при сохранении низкой скорости сдвига (3 с^{-1}), также через 5 и 10 с после остановки вращения. При этом определяли динамический коэф-

фициент агрегации $ДК_5$ и $ДК_{10}$ по формуле $ДК_5 = M_{15}/M_5$ и $ДК_{10} = M_{10}/M_{10}$, а также временные коэффициенты, позволяющие оценить процесс агрегации во времени (ВК) — при полной остановке кровотока ($ВК_0$) и при сохранении скорости сдвига 3 с^{-1} ($ВК_3$) по формулам: $ВК_0 = M_{10}/M_5$ и $ВК_3 = M_{10}/M_{15}$.

ДЭ оценивали фильтрационным методом на приборе ИДА-4 [3,10] путем измерения начальной скорости свободного протекания суспензии эритроцитов через фильтр с диаметром пор 3 мкм под действием силы тяжести и вычисления индекса ригидности, являющегося величиной, обратной деформируемости. Форму эритроцитов оценивали методом фазово-контрастной микроскопии, определяли процентное содержание дискоцитов и измененных форм эритроцитов [4] с расчетом индексов обратимой и необратимой трансформации.

Для решения поставленной в исследовании задачи все пациенты с АГ были разделены на две группы (гр.): 30 больных АГ, не имевших нарушений липидного обмена (гр. АГ); 53 больных АГ и сопутствующей ДЛП — содержание общего холестерина (ОХС) $>5 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицеридов (ТГ) $>1,7 \text{ ммоль/л}$ — гр. АГ + ДЛП.

Контрольную гр. (ГК) составили 29 практически здоровых человек без ДЛП. Обе гр. пациентов с АГ были сопоставимы по полу и возрасту с ГК.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы “Statistica” (версия 6.0). За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты

У больных АГ систолическое артериальное давление (САД) в среднем составляло $157 \pm 9 \text{ мм рт.ст.}$, диастолическое АД (ДАД) — $97 \pm 5 \text{ мм рт.ст.}$ I ст. АГ была установлена у 39 пациентов, II ст. — у 44. У больных АГ + ДЛП средний уровень ОХС был равен $6,4 \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$; ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — $1,2 \pm 0,15 \text{ ммоль/л}$, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — $4,0 \pm 0,45 \text{ ммоль/л}$; ТГ — $2,5 \pm 0,4 \text{ ммоль/л}$. Изменения белкового состава плазмы у пациентов исследуемых гр. отсутствовали. Уровень фибриногена в среднем — $3,2 \pm 0,3 \text{ г/л}$.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у больных АГ в среднем равнялся $101,6 \pm 5 \text{ г/м}^2$. На момент исследования пациенты с АГ не получали постоянной антигипертензивной терапии.

У пациентов с АГ + ДЛП были выявлены изменения макро- и микрореологических параметров крови.

Макрогемореологические характеристики пациентов исследуемых гр. представлены в таблице 1.

У больных АГ без ДЛП не отмечено достоверных отличий макрореологических характеристик крови по сравнению с ГК.

У больных АГ + ДЛП установлено повышение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (200 с^{-1}) и вязкости плазмы. Одновременно зарегистрировано повышение удельной вязкости крови при тех же скоростях сдвига, свидетельствующее о том, что изменения вязкостных характеристик крови происходят преимущественно из-за измене-

Таблица 1

Макрогемореологические параметры у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Гемоглобин, г/л	138,1±13,8	138,9±20,1	143,8±17,8
Гематокрит, %	42,3±4,1	42,6±5,3	44,4±0,8
Вязкость плазмы, мПа·с	1,9±0,2	1,8±0,2	2,0±0,3**
Вязкость крови, мПа·с			
200 с ⁻¹	4,8±0,6	4,9±0,8	5,2±0,9*
100 с ⁻¹	5,3±0,5	5,4±0,9	5,7±0,9*
10 с ⁻¹	10,3±2,8	11,1±3,2	11,3±2,6
Удельная вязкость крови,			
200 с ⁻¹	0,111±0,007	0,115±0,008	0,118±0,010*
100 с ⁻¹	0,121±0,008	0,126±0,008	0,129±0,011*
10 с ⁻¹	0,236±0,049	0,257±0,051	0,253±0,041
Относительная вязкость, 100 с ⁻¹	2,8±0,4	3,0±0,6	3,0±0,5
Кессоновская вязкость, мПа·с	4,9±0,8	4,7±0,9	5,4±1,4**

Примечание: * - достоверность различий со значениями ГК, p<0,05; ** - достоверность различий со значениями гр. АГ, p<0,05.

ния свойств клеток крови. Об этом же свидетельствует и неизменная у больных АГ в обеих гр., по сравнению с ГК, относительная вязкость крови при 100 с⁻¹, определяемая по отношению вязкости крови 100 с⁻¹ к вязкости плазмы 100 с⁻¹.

Исследование вязкости крови при скоростях сдвига от 10 до 200 с⁻¹ позволяет оценить особенности движения крови по сосудам различного калибра, включая кессоновский участок, характеризующийся нелинейным характером течения крови (до 25 с⁻¹), и ньютоновский участок (100-200 с⁻¹, линейное поведение крови) [9,15]. Зона ньютоновского движения, где скорости относительно велики, соответствует артериальному руслу; здесь решающее влияние на кровоток оказывают деформационные свойства эритроцитов [15]. В области кессоновского течения, соответствующей капиллярному кровотоку, текучесть крови зависит преимущественно от агрегационных свойств эритроцитов [16].

Достоверное повышение кессоновской вязкости в гр. больных АГ + ДЛП подтверждает наличие нарушений вязкости крови в артериальном русле.

Вязкость крови при высоких скоростях сдвига (200 с⁻¹ и 100 с⁻¹) коррелировала с уровнем ОХС (r=0,21-0,22; p<0,05) и ТГ (0,29-0,31; p<0,05).

Таким образом, у пациентов с АГ + ДЛП выявленные изменения макрогемореологических характеристик имеют значение в большей степени для кровотока в артериях и определяются преимущественно изменениями деформационных свойств эритроцитов.

Для проверки предположения, что текучесть крови снижена за счет изменения свойств эритроцитов, была проведена оценка изменения агрегационных и деформационных свойств эритроцитов (таблицы 2 и 3).

По данным оптического метода у пациентов с АГ + ДЛП процесс АЭ усилен, о чем свидетельствует увеличение в этой гр. показателя агрегации

Таблица 2

Агрегационные свойства эритроцитов у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Показатель агрегации	1,5±0,3	1,7±0,4	1,9±0,5*, **
Средний размер агрегата	5,8±0,8	5,8±0,8	6,1±0,8
Процент неагрегированных эритроцитов	63,2±9,2	52,8±8,1	44,6±6,3*, **
M ₅ , у.е.	5,5±1,1	6,2±1,1	7,1±1,5*, **
M ₁₅ , у.е.	9,1±1,6	9,7±2,0	11,0±2,3*, **
M ₁₀ , у.е.	12,9±2,9	14,5±1,9	16,9±4,3*, **
M ₁₀ , у.е.	24,5±3,9	25,7±4,6	28,7±5,6*, **
ДК ₅	1,7±0,1	1,6±0,2	1,5±0,2*
ДК ₁₀	1,9±0,2	1,7±0,2*	1,8±0,2*
ВК ₀	2,5±0,2	2,6±0,2	2,3±0,3*
ВК ₃	2,7±0,2	2,6±0,2	2,5±0,3*
Коэффициент когезии эритроцитов	0,229±0,045	0,256±0,026	0,280±0,021*, **

Примечание: * - достоверность различий с аналогичным показателем ГК, p<0,05; ** - достоверность различий с аналогичным показателем гр. АГ, p<0,05.

Таблица 3

Деформируемость и цитоархитектоника эритроцитов у больных АГ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Показатель	Контроль (n=29)	АГ (n=30)	АГ + ДЛП (n=53)
Дискоциты, %	81 (78-83)	82 (74-86)	77 (68-85) *
Обратимо деформированные эритроциты, %	13 (8-18)	14 (10-16)	16 (7-21)
Необратимо деформированные эритроциты, %	4 (2-6)	5 (2-9)	6 (4-11) *
Индекс трансформации	0,24 (0,20-0,28)	0,22 (0,16-0,35)	0,28 (0,19-0,41)*, **
Индекс ригидности эритроцитов	43,2 (38,4-55,5)	45,0 (35,4-53,1)	53,4 (44,5-68,4)*, **

и уменьшение процента неагрегированных эритроцитов по сравнению, как с ГК, так и с группой больных АГ без ДЛП. При этом сам процесс АЭ носил физиологический характер: размеры агрегатов были не увеличены по сравнению с ГК, агрегаты имели линейную структуру, не наблюдалось глыбчатой агрегации.

Коэффициент когезии эритроцитов достоверно выше у пациентов с АГ + ДЛП по сравнению, как с ГК, так и с гр. АГ без ДЛП.

При оценке автоматически определяемых показателей АЭ установлено, что процесс сборки линейных агрегатов у пациентов с АГ + ДЛП ускорен, о чем свидетельствует увеличение всех динамических показателей агрегации (M_5 , M_{15} , M_{10} , M_{10}) по сравнению, как с ГК, так и гр. АГ без ДЛП. В гр. пациентов с АГ отсутствуют достоверные различия показателей АЭ, определяемых автоматическими методами, по сравнению с ГК.

Временные и динамические параметры АЭ изменены неоднозначно. В гр. АГ + ДЛП BK_0 и BK_3 , характеризующие прирост агрегации через 5 и 10 с после полной остановки кровотока, оказались меньше, чем в ГК, что свидетельствует о том, что у этих больных АЭ во времени нарастает менее интенсивно, чем в норме.

Динамические коэффициенты агрегации DK_5 и DK_{10} оказались также ниже в гр. пациентов с АГ + ДЛП по сравнению с ГК. Возможно, это связано с тем, что дополнительные силы сближения, действующие при сохранении малой скорости сдвига после остановки вращения крови, не способствуют в этом случае АЭ. Отчасти такие изменения зарегистрированы и в гр. АГ (достоверное снижение DK_{10} по сравнению с ГК).

Выраженность изменений липидного обмена влияла на степень нарушения АЭ. При этом наиболее тесная и отчетливая связь была выявлена между уровнем ТГ и большинством показателей АЭ: ПА ($r=0,38$, $p<0,05$), содержанием неагрегированных эритроцитов ($r=-0,32$, $p<0,05$), M_5 ($r=0,42$, $p<0,05$), M_{15} ($r=0,42$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,40$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,32$, $p<0,05$).

Показатели автоматической агрегации также коррелировали с уровнем ОХС, но связь была менее

сильной: с M_5 ($r=0,28$, $p<0,05$), M_{15} ($r=0,26$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,23$, $p<0,05$), M_{10} ($r=0,22$, $p<0,05$).

Таким образом, было зарегистрировано усиление АЭ у больных АГ + ДЛП, особенностью которой является образование большего числа физиологических эритроцитарных агрегатов при падении скорости кровотока; при этом зарегистрирован феномен “отсутствия усиления” агрегации во времени, связанный, вероятно, с наличием факторов, препятствующих сближению эритроцитов. Описанные особенности являются отличительными у пациентов с АГ + ДЛП по сравнению с пациентами с АГ без ДЛП.

Результаты исследования формы и деформационных свойств эритроцитов представлены в таблице 3.

В гр. больных АГ + ДЛП зарегистрировано снижение содержания дискоцитов с достоверным увеличением числа необратимо деформированных эритроцитов; последний показатель коррелировал с уровнем ОХС ($r=0,25$, $p<0,05$). Об усилении трансформации свидетельствует также и достоверное повышение индекса трансформации в гр. пациентов с АГ + ДЛП, также коррелировавшего с уровнем ОХС ($r=0,21$, $p<0,05$).

У больных АГ + ДЛП в отличие от гр. АГ зарегистрировано повышение, по сравнению с контролем, индекса ригидности эритроцитов, что свидетельствует о снижении их деформируемости, обеспечивающей прохождение эритроцитов по микро-сосудам.

Как следствие имеющихся нарушений текучести крови, эффективность доставки кислорода у больных АГ + ДЛП оказалась сниженной по сравнению с ГК: индекс эффективности доставки кислорода к тканям в гр. пациентов с АГ + ДЛП составил $7,7 \pm 1,0$, в контроле $8,3 \pm 0,5$ ($p<0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании предпринята попытка установить связь между характером реологических нарушений у пациентов с АГ и наличием у них ДЛП. Особенностью проведенного исследования является включение в него пациентов с гипертонической болезнью I стадии, т. е. без поражения органов-мишеней, наличие которых само по себе

способно оказать влияние на реологические свойства крови.

У обследованных больных АГ + ДЛП по сравнению с нормой отмечены изменения макрореологических параметров крови в виде увеличения вязкости крови при высоких скоростях сдвига, имеющие значение в большей степени для кровотока в артериях, и определяющиеся, как свидетельствуют данные литературы [15], преимущественно изменениями деформационных свойств эритроцитов. У обследованных больных АГ + ДЛП зарегистрированы нарушения ДЭ, уменьшение числа клеток с нормальной цитоархитектоникой и увеличение предгемолитических (необратимо деформированных) форм эритроцитов.

Выявленные нарушения, по данным корреляционного анализа, оказались взаимосвязанными с выраженностью ДЛП, что подтверждает взаимообусловленность этих явлений.

Аналогичные сдвиги гемореологических параметров у пациентов с АГ, а также взаимосвязь наличия ДЛП с изменением реологических показателей у этой категории больных были отмечены

ранее другими авторами [2,5,6,13,14]. Следует отметить, что перечисленные работы выполнены на контингенте больных гипертонической болезнью большой продолжительности и при наличии поражения органов-мишеней. Особенностью настоящего исследования стало изучение указанных параметров у пациентов с 1 стадией гипертонической болезни. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что у обследованных больных АГ без ДЛП не отмечено значимых гемореологических отклонений по сравнению с ГК. Тем отчетливее полученные данные демонстрируют патогенное воздействие ДЛП, приводящее на фоне АГ к достоверному ухудшению большинства макро- и микро-реологических показателей.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что у больных АГ выраженность реологических нарушений увеличивается при наличии ДЛП. Предметом дальнейших исследований может стать уточнение силы и характера влияния мероприятий по коррекции ДЛП на гемореологические показатели.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК. Третий пересмотр 2007. Кардиоваскулярный профиль 2008; 7(6): Приложение 2.
2. Задионченко В.С., Сандомирская А.П., Адашева Т.В. и др. Влияние небиволола на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и реологию крови у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2002; 5: 34-9.
3. Зинчук В.В. Методика измерения деформируемости эритроцитов. Здоровоохранение Белоруссии 1989; 12: 97-8.
4. Козинец Г.И., Симоварт Ю.А. Поверхностная цитоархитектоника клеток периферической крови в норме и при заболеваниях системы крови. Таллинн: Валгус 1984; 116 с.
5. Люсов В.А., Дудаев В.А., Аль-Мубарак М. и др. Реологические свойства крови у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1986; 5: 70-3.
6. Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э. Мозговой кровоток и реология крови у больных артериальной гипертензией на фоне лечения рилменадинам. РКЖ 2004; 3: 47-9.
7. Мchedlishvili Г.И., Бериташвили Н.И., Ломинадзе Д.Г. Количественная оценка агрегируемости эритроцитов в пробах крови человека. Патол физиол эксперим тер 1992; 3: 50-1.
8. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромб гемост реол 2003; 3: 13-27.
9. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромб гемост реол 2000; 3: 5-12.
10. Сигал В.Л. Фильтрационные методы определения деформационных (вязкоупругих) свойств мембраны биологических клеток. Лаб дело 1989; 5: 4-9.
11. Тихомирова И.А. Роль экстрацеллюлярных, мембранных и внутриклеточных факторов в процессе агрегации эритроцитов. Автореф дисс докт биол наук. Ярославль 2006.
12. Фирсов Н.Н., Сирко И.В., Приезжев А.В. Современные проблемы агрегометрии цельной крови. Тромб гемост реол 2000; 2(2): 9-11.
13. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью. Тер архив 2001; 10: 70-3.
14. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и др. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 2004; 4: 20-3.
15. Baskurt OK, Edremittioğlu M, Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient. Am J Physiol 1995; 268(1): H260-4.
16. Kim S, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: 584-90.

Поступила 07/05-2009