

Деформируемость эритроцитов у больных при остром и хроническом нарушении венозного оттока

Витебский государственный медицинский университет

Изучена деформируемость эритроцитов венозной крови у больных с острым тромбозом глубоких вен и с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. В результате проведенного анализа установлено, что при остром и хроническом нарушении венозного оттока отмечается снижение деформируемости эритроцитов, причем у больных с варикозной болезнью по мере прогрессирования заболевания установлено достоверное ухудшение показателей. Выявленные тенденции позволили предположить, что снижение деформируемости эритроцитов является важным элементом патогенеза острого тромбоза глубоких вен и хронической венозной недостаточности. Предложено в комплексное лечение острых и хронических заболеваний вен нижних конечностей включать препараты, нормализующие функциональные свойства эритроцитов. Ключевые слова: деформируемость эритроцитов, острый венозный тромбоз, варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность.

При остром и хроническом нарушениях венозного оттока из нижних конечностей развивающиеся нарушения гемодинамики в магистральных венах приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции в тканях. Они проявляются уже на ранних стадиях заболевания, постоянно прогрессируют и определяют течение и исход патологического процесса. Системе микроциркуляции принадлежит определяющая роль в осуществлении адекватного кровоснабжения и соответственно обеспечении тканей кислородом. Именно развивающаяся гипоксия является одной из причин развития трофических расстройств при остром и хроническом нарушении венозного оттока [9]. Общеизвестно, что микроциркуляция в тканях зависит от состояния капиллярного русла и реологических свойств крови. Последние могут зависеть от целого ряда факторов, подразделяемых на гемодинамические, клеточные, плазменные, факторы взаимодействия и внешних условий [8]. Существенную роль в определении реологических свойств крови играют клеточные элементы и в первую очередь эритроциты, составляющие 45% её общего и 98% клеточного объема [1,3,4,7,10,13].

Одним из основных показателей, характеризующих функциональное состояние эритроцитов, является их деформируемость (ДЭ) [3,20]. Она определяется как способность значительно изменять свою форму, не меняя при этом объёма и площади поверхности [6]. Нормальные эритроциты могут существенно деформироваться, что позволяет им беспрепятственно продвигаться по микроциркуляторному руслу [3]. Это свойство имеет огромное значение для микроциркуляции на участках, где диаметр сосудов меньше размеров эритроцита, и при низких градиентах внутрисосудистого давления.

В целом нормальная деформируемость эритроцитов позволяет обеспечивать адекватное кровообращение в микроциркуляторном русле и поддержание оптимального режима процессов диффузии газов. Ухудшение этого показателя приводит к выраженным нарушениям гомеостаза и гемодинамики [14]. При

снижении деформируемости эритроцитов наблюдается снижение скорости капиллярного кровотока, развитие застойных явлений в микроциркуляторном русле, перераспределение эритроцитов внутри сосудистой сети и их выход из просвета сосудов, что в свою очередь вызывает неблагоприятное воздействие на физиологические механизмы, обеспечивающие адекватную доставку кислорода в ткань [16,17]. Установлено, что при улучшении этого свойства эритроцитов поступление кислорода в ткани повышается [18], а в случае ухудшения снижается, тканевое pO_2 падает [3,12]. Кроме того, плохо поддающиеся деформации эритроциты не только блокируют микроциркуляторное русло, но и повреждают интиму сосудов [17], что может запускать целый каскад патогенетических механизмов усугубляющих локальное кровообращение.

Следует отметить, что деформируемость эритроцитов является одним из лабильных показателей, чувствительно реагирующим на любые нарушения метаболических процессов, поэтому считается, что оценка этого показателя очень важна для характеристики функционального состояния организма при различной патологии [3]. К настоящему времени установлено, что нарушения деформируемости эритроцитов наблюдаются при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы, крови, хирургической патологии [2,10,11]. J.P. Simanopok [19] выдвинул гипотезу о ведущей роли в патогенезе атеросклероза ишемической гипоксии, вызванной нарушением ДЭ. Важное значение придается нарушению деформабельных свойств эритроцитов в развитии диабетической микроангиопатии [15]. Характер изменений функциональных свойств эритроцитов при острой и хронической венозной недостаточности еще не изучен. Поэтому исследование деформируемости эритроцитов при этой патологии представляется актуальным.

Цель работы: изучить изменения деформируемости эритроцитов при остром и хроническом нарушении венозного оттока из нижних конечностей.

Материал и методы

В исследование включено 52 пациента с хронической венозной недостаточностью (ХВН) и 25 больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ). В группе пациентов с ТГВ мужчин было 15 (60%), женщин 10 (40%). Средний возраст пациентов варьировал от 19 до 67 лет и составлял $50,3 \pm 16,1$ года ($M \pm ?$). Иллиофemorальный тромбоз выявлен в 3 (12%) случаях, бедренной вены в 9 (36%), подколенной – 4 (16%), икроножных – 2 (8%), берцовых – 4 (16%), мышечных синусов – 3 (12%). Все пациенты поступали по экстренным показаниям. В исследования включались больные со сроками заболевания не более 3 суток.

В изучаемой группе пациентов с ХВН мужчин было 21 (40,4%), женщин-31 (59,6%) в возрасте от 22 до 68 лет ($45,2 \pm 11,4$, $M \pm s$). Все больные страдали варикозной болезнью вен нижних конечностей, длительность заболевания варьировала от 2 до 33 лет и в среднем составила – $14,4 \pm 7,9$ лет ($M \pm ?$). Стадию ХВН определяли в соответствии с международной классификацией CEAP. С2 выявлена у 13 (25%) больных, С3 у 12 (23,1%), С4 – 16 (30,8%), С5 – 5 (9,6%), С6 – 6 (11,5%).

Отбор в группы проводился на основании тщательного сбора анамнеза, а также данных клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Всем больным для оценки состояния поверхностных и глубоких вен проводилось

клиническое и инструментальное обследование. Диагноз тромбоза глубоких вен у всех пациентов подтвержден при проведении триплексного ультразвукового ангиосканирования. Ультразвуковое исследование вен проводилось с помощью ультразвукового сканера “Logiq-500 Pro”(General Electric, США) с конвексным датчиком 5 МГц и линейным датчиком 11 МГц.

В качестве контроля обследовано 25 здоровых людей в возрастном диапазоне от 19 до 68 лет. В эту группу включены лица, у которых на основании тщательного обследования выявлены соответствующие возрасту изменения со стороны всех органов и систем, а также отсутствовали острые и хронические заболевания вен нижних конечностей.

Исследовалась кровь у лиц контрольной группы и пациентов с ТГВ из локтевой, а у больных с ХВН из локтевой и бедренной вен. Деформируемость эритроцитов определяли фильтрационным методом, основанном на регистрации скорости прохождения суспензии эритроцитов через сетчатые фильтры [5]. Использовался сетчатый бумажный фильтр ТУ 6-09-1706-82. Выделение эритроцитов производили путем центрифугирования при 2000 об/мин в течение 10 мин. Отделившуюся плазму удаляли. Из полученного осадка эритроцитов производили забор необходимого количества и добавляли фосфатный буферный раствор ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$) с рН 7,4 в объеме в 10 раз превосходящий объем осадка. При определении влияния плазмы крови в качестве суспензионной среды использовалась бестромбоцитарная плазма.

Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием стандартных пакетов прикладных программ («Statistica 5,0») и электронных таблиц Microsoft Exel XP. В зависимости от характера полученных данных использовались параметрические и непараметрические статистические методы. Сравнение выборок в случае нормального распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Использовался также тест ANOVA Краскела-Уоллиса для нескольких несвязанных групп. Для оценки корреляционной связи применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе значение показателя деформируемости отмытых эритроцитов составило $28,12 \pm 1,45$ сек, а при использовании в качестве суспензионной среды бестромбоцитарной плазмы- $44,92 \pm 2,46$ сек. При исследовании венозной крови у больных с ТГВ были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Деформируемость эритроцитов в крови пациентов с острым тромбозом

Суспензионная среда	1.Контрольная группа (n=25. M± m) сек	2.Опытная группа (n=25. M±m) сек
Фосфатный буферный раствор ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$) с рН 7,4	28,12±1,45	70,05±6,17
Бестромбоцитарная плазма	44,92±2,46	100,15±7,16

Как видно из представленных данных, при остром тромбозе глубоких вен отмечается выраженное снижение деформируемости эритроцитов. Так, изучаемый показатель у отмытых эритроцитов был достоверно снижен на 149% ($p < 0,001$), а в

бестромбоцитарной плазме на 123 % ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ТГВ наблюдается снижение ДЭ в венозной крови.

У пациентов с ХВН также было выявлено уменьшение деформируемости эритроцитов (табл. 2).

Таблица 2

Деформируемость эритроцитов в крови пациентов с варикозной болезнью

Суспензионная среда	1.Контрольная группа (n=25, M± m) сек	2.Опытная группа	
		локтевая вена (n=52, M± m) сек	бедренная вена (n=52, M± m) сек
Фосфатный буферный раствор (KH_2PO_4/Na_2HPO_4) с рН 7,4	28,12±1,45 ^{1,2}	75,0±3,51 ^{1,3}	91,08±4,88 ^{1,2}
Бестромбоцитарная плазма	44,92±2,46 ^{2,3}	95,06±3,86 ^{1,3}	111,04±4,41 ^{1,2}

Примечание: надстрочными индексами отмечены достоверные различия между соответствующими группами.

При исследовании крови из локтевой вены изучаемый показатель у отмытых эритроцитов был достоверно снижен на 167% ($p < 0,001$), а в бестромбоцитарной плазме на 112 % ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация была выявлена и при сравнении данных, полученных при исследовании крови, взятой из бедренной вены. Деформируемость эритроцитов была снижена на 224% ($p < 0,001$) при использовании в качестве суспензионной среды фосфатного буфера и на 147% ($p < 0,001$) в бестромбоцитарной плазме.

Анализ полученных данных показал, что также имеются достоверные различия показателей деформируемости эритроцитов в крови из локтевой и бедренной вен. Так, в крови из бедренной вены он был достоверно на 21% ($p < 0,01$) у отмытых эритроцитов и 17% в бестромбоцитарной плазме ($p < 0,01$).

Таким образом, деформируемость эритроцитов у пациентов с варикозной болезнью существенно снижена по сравнению с контрольной группой, причем в регионарной крови более существенно.

Выявленная закономерность побудила нас провести более детальный анализ для выявления изменений изучаемого показателя у больных варикозной болезнью с различной степенью тяжести заболевания. При сравнении двух групп пациентов (1 группа-больные без трофических нарушений; 2 группа-пациенты с трофическими нарушениями) были получены следующие данные (табл. 3).

Таблица 3

Деформируемость эритроцитов в крови больных с варикозной болезнью при различной степени тяжести заболевания

Суспензионная среда	1 группа (n=25, M± m) сек		2 группа (n=27, M± m) сек	
	локтевая вена	бедренная вена	локтевая вена	бедренная вена
Фосфатный буферный раствор (KH_2PO_4/Na_2HPO_4) с рН 7,4	61,04±3,96	72,33±4,9	88,22±5,60	106,33±7,17
Бестромбоцитарная плазма	78,29±5,16	90,13±5,35	108,56±4,64	127,11±5,19

Сравнение полученных результатов показало, что деформируемость эритроцитов в крови, полученной и из локтевой, и из бедренной вен, была в обеих группах достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При сравнении всех показателей обеих групп между собой также выявлена достоверная разница ($p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженном снижении деформируемости эритроцитов у пациентов с трофическими нарушениями.

Полученные данные позволили сделать предположение, что у больных с варикозной болезнью по мере прогрессирования заболевания отмечается

снижение деформируемости эритроцитов. Это нашло подтверждение при сравнении групп, разделенных на классы в соответствии с международной классификацией СЕАР с применением однофакторного дисперсионного анализа (тест ANOVA Краскела-Уоллиса). Как показал проведенный анализ, отмечается снижение деформируемости эритроцитов при увеличении степени хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Различия между сравниваемыми группами были существенными, критерий Краскела-Уоллиса оказался высокозначимым ($p < 0,001$). На рисунке 1 представлены данные о деформируемости эритроцитов в крови, взятой из локтевой вены у пациентов, принадлежащих к разным классам заболевания, при использовании в качестве суспензионной среды фосфатного буферного раствора. Аналогичные изменения наблюдались и в крови, взятой из бедренной, а также при использовании в качестве суспензионной среды бестромбоцитарной плазмы. Следует отметить, что выявлена сильная (коэффициент Спирмена R равнялся в соответствующих группах 0,823; 0,835; 0,791; 0,827) статистически значимая ($p < 0,001$) корреляционная связь между классом заболевания и изменениями деформируемости эритроцитов крови, взятой из локтевой и бедренной вен, при использовании любой суспензионной среды.

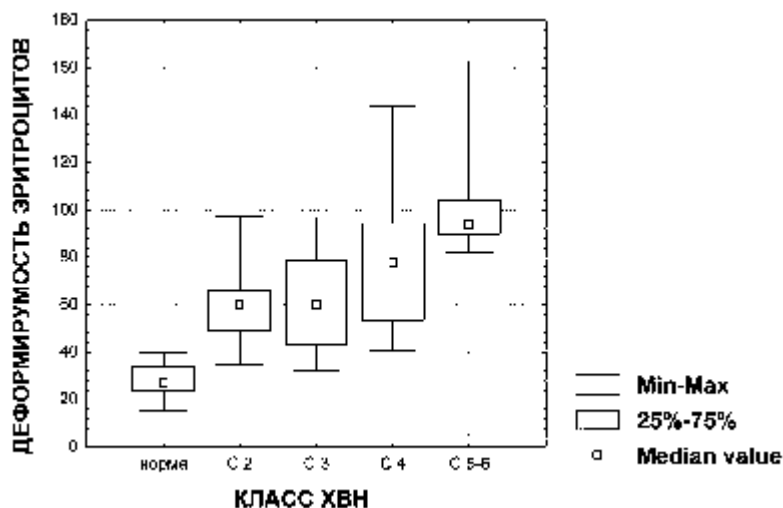


Рис. 1. Деформируемость эритроцитов у пациентов с разными классами хронической венозной недостаточности нижних конечностей.

Анализ полученных результатов позволяет констатировать, что при остром и хроническом нарушении венозного оттока наблюдается снижение деформируемости эритроцитов. Обращает на себя внимание, что она у больных с варикозной болезнью в регионарной крови уменьшается более существенно.

Выявленная тенденция снижения деформируемости по мере прогрессирования хронической венозной недостаточности позволяет предположить, что изменение их функциональных свойств может играть существенную роль в патогенезе нарушения венозного кровотока.

Механизм, по нашему мнению, может быть следующим. Снижение деформируемости эритроцитов свидетельствует о повышении жесткости их мембран, что не может не повлиять на прохождение клеток по микроциркуляторному руслу. Эритроциты, не способные значительно изменять свою форму и размеры при движении по капиллярам, могут замедлять и даже блокировать ток крови по ним, приводя к стазу. Блокада микроциркуляции

приводит к тканевой гипоксии, которая и запускает каскад последующих патологических изменений, предопределяющих течение заболевания.

Возможен и другой механизм неблагоприятного воздействия эритроцитов на состояние кровообращения. Как уже было отмечено, K. Parthasarathi et al. [17] считают, что жесткие эритроциты могут не только блокировать микроциркуляторное русло, но и повреждать интиму венозных сосудов. Травматизация эндотелиального слоя приводит к отслойке и отрыву эндотелиоцитов от базальной мембраны и запускает механизмы, приводящие к дисфункции эндотелиальной системы, играющей важную роль в регуляции как локального, так и кровообращения в организме в целом.

Описанные механизмы могут функционировать не только при хроническом, но и при остром нарушении венозного оттока. Поэтому можно предположить, что нарушение деформируемости эритроцитов, выявленное нами, также может быть одним из звеньев патогенеза острого тромбоза глубоких вен.

Полученные результаты на наш взгляд могут иметь и практическое значение. Во-первых, они показывают необходимость включения в программу консервативного лечения ТГВ и ХВН препаратов нормализующих функциональные свойства эритроцитов. Во-вторых, представляется возможным использование оценки показателей деформируемости эритроцитов для ранней диагностики острых нарушений венозного оттока и прогнозирования течения хронической венозной недостаточности.

Таким образом, при остром и хроническом нарушении венозного оттока наблюдается снижение деформируемости эритроцитов, что, несомненно, вносит существенный вклад в патогенез данных патологических процессов. Выявленные тенденции свидетельствуют о необходимости разработки методов коррекции нарушений деформируемости эритроцитов.

Выводы

1. У пациентов с острым и хроническим нарушениями венозного оттока наблюдается снижением деформируемости эритроцитов.
2. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует, что у больных с варикозной болезнью по мере прогрессирования заболевания отмечается ухудшение показателей деформируемости эритроцитов.
3. Выявленные тенденции ухудшения функциональных свойств эритроцитов при остром и хроническом нарушении венозного оттока позволяют предполагать о существенной роли наблюдаемых изменений в патогенезе тромбоза глубоких вен и хронической венозной недостаточности.
4. В комплексное лечение острых и хронических заболеваний нижних конечностей следует включать препараты, восстанавливающие функциональные свойства эритроцитов.

Литература

1. Гуцин, А. Г. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе / А. Г. Гуцин, А. В. Муравьев, И. К. Шаечкина // Физиология человека. 2000. Т. 26. № 2. С. 111 – 114.
2. Зверко, В. Л. Патогенетическое значение деформируемости эритроцитов в механизмах развития гестоза / В. Л. Зверко, В. С. Ракуть, В. В. Зинчук // Медицинские новости. 1999. № 7. С. 51 – 52.

3. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32, № 3. С. 66 – 78.
4. Иванов, К. П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции / К. П. Иванов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 1995. № 6. С. 1 – 17.
5. Козловский, В. И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов / В. И. Козловский, Е. С. Атрощенко, И. В. Петухов. Витебск, 1996. 15 с.
6. Механика кровообращения / К. Каро [и др.]. М.: Мир, 1981. 624 с.
7. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К. Г. Саркисов [и др.] // Проблемы старения и долголетия. 1998. Т. 7. № 3. С. 269 – 278.
8. Селезнев, С. А. Клинические аспекты микрогемодиализа / С. А. Селезнев, Г. И. Назаренко, В. С. Зайцев. Л.: Медицина, 1985. 208 с.
9. Флебология: Руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. М.: Медицина, 2001. 664 с.
10. Banerjee, R. The diagnostic relevance of red cell rigidity / R. Banerjee, K. Nageshwari, R.R. Puniyani // Clin. Hemorheol Microcirc. 1998. Vol. 19. № 1. P. 21 – 24.
11. Blood hyperviscosity syndromes / G. Crepaldi [et al.] // Ric. Clin. Lab.-1983. P. 89 – 104.
12. De la deformabilite erythrocytaire a l'oxygenation tissulaire / C. George [et al.] // Med. actuelle. 1983. Vol. 10. № 3. P. 100 – 103.
13. Decrease in blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass / M. V. Kameneva [et al.] // ASAIO. J. 1999. Vol. 45. № 4. P. 307 – 310.
14. Effect of reduced red cell deformability on flow velocity in capillaries of rat mesentery / G.K. Driessen [et al.] // Pflugers Arch. 1980. Vol. 388. № 1. P. 75 – 78.
15. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus / O. Linderkamp [et al.] // Diabetologia. 1999. Vol. 42. № 7. P. 865 – 869.
16. Kikuchi, Y. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue / Y. Kikuchi, Q. W. Da, T. Fujino // Microvasc. Res. 1994. Vol. 47. № 2. P. 222 – 231.
17. Parthasarathi, K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H. H. Lipowsky // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277. № 6. Pt 2. P. H2145-2157.
18. Relationship between deformability of red blood cells and oxygen transfer: a modelized investigation / M. Nakache [et al.] // Clin. Hemorheol. 1983. Vol. 3. № 2. P. 177 – 189.
19. Simanonok, J. P. Non-ischemic hypoxia of the arterial wall is a primary cause of atherosclerosis / J. P. Simanonok // Med. Hypotheses. 1996. Vol. 46. № 2. P. 155 – 161.
20. van-Gelder, J. M. Erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network / J. M. van-Gelder, C. H. Nair, D. P. Dhall // Thromb. Res. 1996. Vol. 1. № 82. P. 33 – 42.