

*Митьковская Н.П.*

**Реологические свойства крови и плазмы и показатели некоторых биохимических систем у больных системными заболеваниями соединительной ткани в процессе комбинированной терапии**

*Белорусский государственный медицинский университет, 2-я кафедра внутренних болезней*

На основании комплексного изучения патогенеза системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), а также характера и механизмов лечебного действия криоплазмафереза с плазмосорбцией (КПА с ПС), пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфаном проведены клинические испытания, внедрение комбинированной методики с включением методов экстракорпоральной коррекции нарушений гомеостаза и пульс-терапии, позволяющей улучшить результаты лечения больных, резистентных к традиционной медикаментозной терапии. Показано, что синхронизированная интенсивная терапия с применением КПА с ПС более благоприятно влияет на реологические свойства крови и плазмы в отличие от пульс-терапии или большеобъемного плазмафереза без пульс-терапии.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), реологические свойства крови, криоплазмаферез (КПА) с плазмосорбцией (ПС), комбинированная (синхронизированная) терапия, пульс-терапия.

N.P. Mitkovskaya

Rheology properties of blood and plasma and indicators of certain biochemical systems in patients with systemic diseases of connective tissue in the process of combined therapy.

In the basis of a complex analysis of the pathogenesis of systemic diseases of connective tissue (SDCT), which are resistant to traditional medication therapy, as well as the nature and mechanisms of the therapeutic effect of crioplasmapheresis (CPA) with plasmosorption (PS), develop, make clinical test and to implement a combined technique including methods of extracorporeal correction of disorders of homeostasis and an intensive chemotherapy, which allows the improvement of the treatment results of such patients. It has been shown that the synchronized intensive therapy with CPA and PS has a more favourable effect on the rheology properties of blood and plasma as distinct from the pulsed therapy or from a large scale plasmapheresis without pulsed-therapy.

Key words: systemic diseases of connective tissue (SDCT), rheology properties of blood, crioplasmapheresis (CPA) with plasmosorption (PS), combined (synchronied) therapy, pulsed-therapy.

Включение криоплазмафереза с плазмосорбцией (КПА с ПС) в комплексную терапию больных системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) с высокой клинико-иммунологической активностью, склонностью к неуклонно прогрессирующему течению, резистентностью к современной медикаментозной терапии, обеспечивает уменьшение изменений реологических свойств крови и плазмы и функционального состояния миокарда [1, 8]. Однако у некоторых

больных СЗСТ сохраняется высокая активность процесса, что вызывает необходимость проведения пульс-терапии (ПТ) метилпреднизолоном и/или цитостатиками [5]. В связи с этим становится актуальной проблема наиболее рациональной комбинации интенсивной терапии с точки зрения коррекции нарушений реологических свойств и липидного спектра крови [3, 6] и, следовательно, уменьшения вероятности усугубления микроциркуляторных расстройств [4]. Изменение реологического поведения крови у больных СЗСТ не только играет немаловажную роль в патогенезе заболевания, но может служить дополнительным параметром оценки эффективности лечения.

В стационарных условиях Республиканского центра ревматологии на базе 9-й клинической больницы прошли исследования и наблюдались 12 больных ревматоидным артритом с системными проявлениями (РАс, группа СИТ/РАс), 9 больных системной красной волчанкой (СКВ, группа СИТ/СКВ), 9 больных первичным синдромом Шегрена (ПСШ, группа СИТ/ПСШ), получавшие комбинированную (синхронизированную) интенсивную терапию с включением пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном (ЦФ) и КПА с ПС.

В оценке реологических свойств крови использованы показатель кессоновской вязкости и трёхпараметрическая модель Sirs J.A. [2, 7], согласно которой реологическое поведение крови при течении в капиллярах описывается уравнением (1)

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_s}{\dot{\gamma}_* + \dot{\gamma}} \quad (1),$$

где  $\eta_{\infty}$  – гидродинамическая вязкость, т.е. вязкость, которую имела бы суспензия частиц в отсутствие любого взаимодействия между ними, за исключением гидродинамического;  $g^*$  – константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц;  $t_s$  – прочность структуры, образованной форменными элементами крови. Микрореологические свойства крови (агрегацию и деформацию эритроцитов) характеризовали индексами агрегации эритроцитов (ИАЭ, усл.ед.) и деформации эритроцитов (ИДЭ, усл.ед.): ИАЭ =  $\eta(\max)/\eta$  (при  $\dot{\gamma} = 100\text{с}^{-1}$ ), (3) ИДЭ =  $\eta/\eta(\max)$  (при  $\dot{\gamma} = 300\text{с}^{-1}$ ) [4].

Вычисление по кривым течения трех параметров формулы (1) проводили с использованием Sigma Plot for Windows. Выполнялось исследование липидного спектра плазмы: триацилглицеролов (ТГ), холестерина (ХС), его основных фракций (холестерола липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности – ХС ЛПОНП), фактора атерогенности.

При неэффективности стандартных программ ПТ метилпреднизолоном и ЦФ, в случаях резистентности к глюкокортикостероидам и цитостатикам у больных СЗСТ проводилась синхронизированная интенсивная терапия (СИТ), включавшая КПА с ПС и ПТ метилпреднизолоном и ЦФ. Проведение СИТ явилось наиболее эффективным и безопасным методом лечения и относительно легко переносилось больными, так как КПА с ПС является белково-сберегающей экстракорпоральной манипуляцией, что важно при значимой гипопротеинемии на фоне нефропатии. Последовательное (синхронное) применение манипуляций КПА и ПТ циклофосфаном и метилпреднизолоном вызвало значительное

улучшение состояния у 7 из 9 больных СКВ и 10 из 12 больных РАс. У двоих больных РАс в связи с отсутствием положительного эффекта в результате применения КПА с ПС и традиционной МТ, а также в связи с наличием в анамнезе попытки применения ПТ метилпреднизолоном, была проведена СИТ, включавшая большеобъемный ПА, ПТ метилпреднизолоном и циклофосфаном и введение внутривенного иммуноглобулина, завершившаяся продолжительным клиничко-лабораторным улучшением состояния. У 2 больных ПСШ в связи с отсутствием стойкого эффекта от СИТ, появлении симптомов обострения процесса через 2 недели после СИТ в состав КТ перед применением КПА с ПС была включена гемосорбция.

Максимальные исходные значения кессоновской вязкости, вязкости плазмы, ИАЭ и ИДЭ установлены в подгруппе СИТ/СКВ (табл.). В результате проведенных исследований реологического поведения крови с использованием модели J.A. Sirs, показано, что все три константы уравнения (1) у пациентов СЗСТ достоверно изменены по сравнению с показателями в группе здоровых лиц в сторону расстройства реологических свойств крови (РСК).

Таблица

Реологические свойства крови и плазмы у больных системными заболеваниями соединительной ткани в разных подгруппах и здоровых лиц

Показатель		Здоровые лица n=9	СИТ/ПСШ n=9	СИТ/СКВ n=9	СИТ/РАс n=12
КВ, мПа	1	4.31±0.26	6.99±0.29**	7.44±0.49***	5.89±0.31**
	2		4.88±0.21***	4.96±0.27**	4.36±0.18**
η <sub>pl</sub> , мПа	1	1.27±0.04	1.76±0.04**	1.98±0.04***	1.66±0.05**
	2		1.39±0.06***	1.51±0.05***	1.35±0.07**
ИАЭ, у. ед	1	1.31±0.04	1.46±0.06*	1.57±0.05**	1.39±0.04*
	2		1.37±0.05	1.42±0.06	1.36±0.06
ИДЭ, у. ед	1	1.17±0.05	1.13±0.01	1.01±0.02**	1.12±0.06
	2		1.16±0.02	1.09±0.03	1.10±0.04
η <sub>св</sub> , мПа	1	2.11±0.24	2.48±0.42	3.34±0.26*	2.67±0.21
	2		2.37±0.21	2.67±0.19	2.29±0.16
τ <sub>св</sub> , мПа*с <sup>-1</sup>	1	12.11±1.09	15.79±1.13*	18.92±2.91*	14.87±1.79
	2		13.11±0.88	14.67±0.92	12.78±0.56
γ*, с <sup>-1</sup>	1	0.126±0.009	0.088±0.010	0.092±0.005**	0.101±0.007
	2		0.119±0.007*	0.112±0.006*	0.118±0.004*
ЭФПЭ, n=35 μс <sup>-1</sup> γ <sup>-1</sup> см	1	1.18±0.001	1.08±0.009***	1.04±0.02***	1.10±0.01***
	2		1.16±0.02**	1.15±0.01***	1.14±0.009**
ТГ, ммоль/л	1	1.46±0.32	3.23±0.28***	3.69±0.28***	2.78±0.21***
	2		1.96±0.10**	1.78±0.21***	1.03±0.25***
ХС, ммоль/л	1	5.82±0.41	7.87±0.41***	8.22±0.44***	6.87±0.46**
	2		5.14±0.34***	5.25±0.23***	4.01±0.39**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1	2.37±0.25	3.36±0.37	4.00±0.52	3.56±0.32
	2		1.88±0.28*	1.63±0.17**	2.14±0.16*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1	2.84±0.29	4.76±0.30***	5.05±0.19***	4.47±0.21
	2		3.98±0.39*	4.12±0.52*	4.21±0.16*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1	0.51±0.03	0.99±0.07***	1.13±0.10***	1.12±0.06***
	2		0.64±0.04***	0.77±0.07***	0.68±0.04***

Примечание: 1 – показатель в группе доноров и в группе больных до лечения; 2 – показатель в группе больных после лечения; КВ – кессоновская вязкость, η<sub>pl</sub> – вязкость плазмы, η<sub>0</sub> – предел текучести, ОВК (η<sub>0</sub>/η<sub>pl</sub>) – относительная вязкость крови, ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ – индекс деформации эритроцитов, ТГ – триацилглицеролы, ХС ЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности. При сравнении показателей больных СЗСТ с показателями здоровых лиц: \* – p<0.05, \*\* – p<0.01, \*\*\* – p<0.001; при сравнении показателей больных СЗСТ до и после лечения: ? – p<0.05, ?? – p<0.01, ??? – p<0.001.

В процессе применения ПТ метилпреднизолоном с использованием модели J.A. Sirs все три константы уравнения (1) у пациентов СЗСТ изменяются разнонаправленно, преимущественно в сторону неблагоприятных сдвигов по

сравнению с исходными показателями. Гидродинамическая вязкость, константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц, показатель прочности структуры, образованной форменными элементами крови меняются незначительно и, главным образом, в сторону, соответствующую усугублению расстройств РСК. Вероятно, агрессивный противовоспалительный эффект ПТ сопровождается первоначально нарастанием концентрации продуктов распада иммунных комплексов, белковых и липидных метаболитов, задержкой внутриклеточной жидкости. При применении ПТ метилпреднизолоном в сочетании с ЦФ был получен аналогичный неопределенный и разнонаправленный гемореологический ответ. Применение большеобъемного плазмафереза без ПТ сопровождается нестойкой положительной динамикой реологических параметров крови. Подобная динамика не сопровождалась клиническими неблагоприятными проявлениями, однако, учитывая значительное усугубление имевшихся реологических проблем у части больных СЗСТ на фоне ПТ, целесообразность применения СИТ, включающей наряду с интенсивной медикаментозной терапией, КПА с ПС приобретает еще одно обоснование, относящееся к области вероятной коррекции гемореологических нарушений, которые обеспечивают некоторые патофизиологические характеристики расстройств микроциркуляции.

В процессе СИТ (см. табл.) достоверно уменьшаются КВ,  $p < 0.01-0.001$ , вязкость плазмы,  $p < 0.01-0.001$ , увеличиваются константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц,  $p < 0.05$  и ЭФПЭ,  $p < 0.01-0.001$ . Динамика показателей РСК сопровождается снижением концентрации триацилглицеролов,  $p < 0.01-0.001$ , общего холестерина,  $p < 0.01-0.001$ , ХС ЛПНП,  $p < 0.05$ , ХС ЛПОНП,  $p < 0.001$ . Снижение концентрации ХС ЛПОНП коррелирует с изменением константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц,  $r = -0,47$  и изменением показателя прочности структуры,  $r = 0,64$ .

Таким образом, применение СИТ у больных РАС, СКВ и ПСШ при наличии выраженного расстройства реологических свойств крови и плазмы сопровождается увеличением электрофоретической подвижности эритроцитов, константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц, уменьшением вязкости плазмы, снижением концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, в отличие от разнонаправленных результатов при применении пульс-терапии метилпреднизолоном и/или циклофосфаном.

## Литература

1. Митьковская Н.П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани. – Минск. – 2003. – 203 с.
2. Патент ВУ № 1013, МПК G 01N 11/14. “Ротационный вискозиметр” / З.П. Шульман, В.А. Мансуров, Н.П. Митьковская – №. и20030166; Заявл. 15.04.2003; Опубл. // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж. пат. ведамства Рэсп. Беларусь.–2003.–№3.

3. Kavanaugh A. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: Pap. 4th Int. Symp. Immunother. Rheum. Diseases, [Cyprus] 21–25 May, 1997 // Ann. Rheum. Diseases. – 1998. – Vol. 57, № 3. – P.175.
4. Lewis E.J. Plasmapheresis in collagen vascular diseases // Ther. Apher.–1999. – Vol.3, №2. – P.172–177.
5. Plasmapheresis and cyclophosphamide application in patients with rheumatic diseases / N.F. Soroka, N.P. Mitkovskaya, A.B. Maksimovich e. a. // Rheumatology in Europe. Book of Abstracts. EULAR'97.– Austria,1997. – Vol.26, Suppl.№2. – P.371.
6. Rheumatoid hyperviscosity syndrome: reversibility of microvascular abnormalities after treatment / K.A. Rezai, S.C. Patel, D. Elliott, M.A. Becker // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol.134, №1. – P.130–132.
7. Sirs J.A. The flow of human blood through capillary tubes // J. Physiol. – 1991. – Vol. 442. – P.569–583.
8. Vilanskaya S.V., Mansurov V.A., Mitkovskaya N.P. Rheological properties of the whole blood of rheumatological patients // Journal of Engineering Physics and Thermophysics. —2000. —Vol.73,№4. —P. 782-786.