

*Митьковская Наталья Павловна*  
**РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Ревматоидный артрит является системным, хроническим, неуклонно-прогрессирующим процессом, в основе которого лежат глубокие изменения качественных и количественных показателей иммунологического гомеостаза. В настоящем исследовании представлены результаты наблюдения больных ревматоидным артритом в процессе криоплазмафереза с плазмасорбцией. Анализ реологических свойств цельной крови и плазмы позволяет определять лечебную тактику и характеристики манипуляций криоплазмафереза. Нами установлены достоверные изменения реологических свойств цельной крови и плазмы в процессе комбинированной терапии.

N.P.Mitkovskaya.

Rheological Blood and Plasma Properties in Rheumatoid Arthritis Patients.

Belarusian State Medical University.

Rheumatoid arthritis is a severe inflammatory joint disease, with clinical and laboratory features suggestive of an autoimmune disease. In the present study patients with rheumatoid arthritis were investigated during the process the cryoplasmapheresis with plasmapheresis. The analysis of rheological properties of blood and plasma in a process of combined therapy is the important purpose. It can determine tactics of treatment as well as to revise the procedure of treatment. We have been observed a significant change of rheological properties of blood and plasma in the process of combined therapy.

Транспортные возможности крови в значительной степени зависят от ее реологических свойств. В условиях аутоиммунного воспалительного процесса снижение текучести крови может стать первоосновой нарушений в микроциркуляторном русле. Выраженность нарушений реологических свойств крови нередко определяет тяжесть состояния больного, а иногда – прогноз исхода состояния

Своевременное выявление микроциркуляторных нарушений, коррекция гемореологических расстройств в настоящее время признается в качестве значительного компонента современной диагностической и лечебной тактики в отношении больных с аутоиммунной патологией [1]. Многие локальные изменения реологических свойств крови (РСК) в микрососудах связаны с усиленной агрегацией эритроцитов, последующей аккумуляцией агрегатов в просвете сосудов. Изменение белкового состава плазмы в связи с развитием аутоиммунного воспалительного процесса и накоплением крупнодисперсных патологических белков и их продуктов распада приводит к изменению ее реологического поведения. Возникающие нарушения приводят к снижению скорости кровотока вплоть до его полного прекращения с развитием соответствующих системных и органических нарушений [3].

На базе республиканского центра ревматологии Республики Беларусь (9-я клиническая больница г. Минска) с 1993 по 2000 гг. под нашим наблюдением в

процессе стационарного лечения находились 179 больных РА, для постановки диагноза у которых использовались международные диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации. Все больные были тщательно обследованы в стационарных условиях для подтверждения диагноза, уточнения характера течения и степени активности процесса, выявления сопутствующей патологии. Средний возраст в начале заболевания составил  $21.4 \pm 5.7$  года, колебания от 14 до 48 лет.

Все больные РА были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, продолжительности заболевания, активности заболевания, степени рентгенологического поражения суставов, длительности приема и дозам медленно действующих (базисных) и нестероидных противовоспалительных препаратов, ГКС, методам физиотерапевтического воздействия. Первую группу (КПА) составили больные РА, получавшие комбинированную терапию (КТ) с включением криоплазмафереза с плазмосорбцией (КПА с ПС). В составе этой группы выделены 2 подгруппы: подгруппу 1 (КПАс) составили больные РА с системными проявлениями, вторую подгруппу (КПАбс) больные РА без системных проявлений, также получавшие КТ. Вторую группу составили больные, получавшие только медикаментозную терапию. В составе этой группы также выделены 2 подгруппы: подгруппу 1 (МТс) составили больные РА с системными проявлениями, вторую подгруппу (МТб) больные РА без системных проявлений с сопоставимой медикаментозной терапией (МТ).

Для описания реологического поведения крови больных ревматоидным артритом в процессе комбинированной и медикаментозной терапии мы применили две модели — Кессона и Sirs J.A, учитывая достоинства и недостатки обеих, с целью наиболее полноценного описания патофизиологических особенностей внутрисосудистого кровотока при ревматоидном васкулите.

Популярность уравнения Кессона для крови сложилась исторически, отчасти под влиянием легенды о его строгом теоретическом выводе, хотя эта модель предсказывает наличие предельного напряжения сдвига, что, строго говоря, противоречит физиологии кровообращения. Характер поведения системы, описываемый Кессоном, определяется тремя механизмами: распадом слабой пространственной структуры, которая определяет псевдопластичность, последующим разрушением более мелких структурных элементов, что объясняет наличие нелинейной вязкости и, наконец, ориентацией асимметричных агрегатов, формирующих ньютоновскую вязкость.

Поскольку кровь является неньютоновской жидкостью, т.е. жидкостью с внутренней структурой, для описания ее реологического поведения может быть использована трехпараметрическая модель Sirs J.A., не противоречащая физиологии кровообращения. Согласно этой модели, кроме гидродинамической вязкости  $h\Gamma$ , т.е. вязкости, которую имела бы суспензия частиц в отсутствие любого взаимодействия между ними, вводятся понятия сдвиговой прочности структуры  $t_s$  (течение крови возможно лишь при напряжении сдвига  $t > t_s$ ) и константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц  $g^*$ :

Измерения производились на ротационном вискозиметре ВИР-78ЭМ, (завод ГИФДИ), реализующем течение Куэтта в диапазоне скоростей сдвига  $0,5-60 \text{ с}^{-1}$

при температуре 30°C (рис. 2.2). Вязкость плазмы ( $\eta_{pl}$ ) определяли при скорости сдвига 100 с<sup>-1</sup>. В оценке реологических свойств крови использована модель Кессона

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{K\dot{\gamma}}$$

для расчетов:

· кессоновской вязкости (КВ) =  $h_{pl} \times (1 - Ht)^n$  (мПа\*с), (1)

при  $n=2.4$  для расчетов этого показателя в процессе манипуляции КПА с ПС (учитывая влияние на эритроциты стресса в результате гравитационного разделения крови на клеточные элементы и плазму) и  $n=2.1$  для расчетов этого показателя до и после КТ и МТ.

· предела текучести,  $\tau_0$  (Н/м<sup>2</sup>) для оценки условий, при которых появляется начальная дезагрегация эритроцитов.

Относительная вязкость крови (ОВК, усл.ед.) рассчитывалась как отношение максимальной вязкости крови к  $h_{pl}$ :  $ОВК = h_{\text{крови при } \dot{\gamma}=1\text{с}^{-1}} / h_{pl}$ . (2)

Микрореологические свойства крови - агрегацию и деформацию эритроцитов - характеризовали соответствующими индексами агрегации эритроцитов (ИАЭ, усл.ед.) и деформации эритроцитов (ИДЭ, усл.ед.), рассчитываемых как:

ИАЭ =  $h(\text{max}) / h$  (при  $g = 100\text{с}^{-1}$ ), (3)

ИДЭ =  $h$  (при  $g = 100\text{с}^{-1}$ ) /  $h$  (при  $g = 300\text{с}^{-1}$ ). (4)

Для описания реологического поведения крови также использовалась трёхпараметрическая модель Sirs J.A., согласно которой реологическое поведение крови при течении в капиллярах описывается уравнением

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_s}{\dot{\gamma}_* + \dot{\gamma}} \quad (5)$$

где  $h\Gamma$  - 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;  $\tau_s$  - прочность структуры, образованной форменными элементами крови, при этом, чем выше значение этого параметра, тем прочнее агрегаты.

Понятие константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц  $g^*$  введено потому, что при  $g \rightarrow 0$  вязкость суспензии  $h \rightarrow \Gamma$ , другими словами, суспензия (кровь) становится твердым телом, что противоречит физиологии кровообращения.

При исследовании реологических свойств крови доноров и больных РА разных подгрупп с использованием модели Кессона (табл.1) получены показатели уравнений 1, 2, 3, 4, с помощью модели Sirs J.A. (табл. 2) -показатели уравнения 5.

Реологические свойства крови и плазмы у больных ревматоидным артритом  
в разных подгруппах и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	КПАС n=38	КПАбс n=38	МТс n=35	МТбс n=35
Ht, %	39.45±	33.81±1.38*	35.91±2.72	33.97±1.33*	36.52±2.68
KB (η), МПа*с	4.28±0.21	7.26±0.32***	6.81±0.32**	7.23±0.54***	5.58±0.27**
η <sub>pl</sub> , МПа*с	1.22±0.05	1.93±0.04***	1.69±0.04**	1.81±0.03***	1.56±0.04**
τ <sub>0</sub> , Н/с <sup>2</sup>	0.006± 0.0002	0.015± 0.001***	0.009± 0.0004**	0.013± 0.0009***	0.009± 0.0005**
ИАЭ, усл.ед	1.24±0.05	1.61±0.06**	1.46±0.06*	1.57±0.05**	1.39±0.04*
ИДЭ, усл.ед	1.14±0.04	1.02±0.04*	1.13± 0.01	1.01±0.02*	1.12±0.006

Примечание: Ht-гематокрит, KB - кессоновская вязкость, η<sub>pl</sub> - вязкость плазмы, φ<sub>0</sub> - предел текучести, ОБК (э/ε<sub>pl</sub>) - относительная вязкость крови, ИАЭ - индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ - индекс деформации эритроцитов, При сравнении показателей больных РА с показателями здоровых лиц: \* - p<0.05, \*\* - p<0.01, \*\*\* - p<0.001.

Полученные данные свидетельствуют о снижении гематокрита у больных с системными проявлениями (p<0.05), значительным повышением кессоновской вязкости во всех подгруппах больных РА в сравнении с показателем здоровых лиц (p<0.001-0.01). Аналогичные изменения обнаружены при исследовании плазмы з<sub>pl</sub> (p<0.001-0.01) и напряжения сдвига φ<sub>0</sub> (p<0.001-0.01) с большей степенью доверительного интервала в подгруппах больных с системными проявлениями. Максимальные значения кессоновской вязкости (7.26±0.32, p<0.001), вязкости плазмы (1.93±0.04, p<0.001), напряжения сдвига (0.015±0.001, p<0.001), ИАЭ (1.61±0.06, p<0.01) и ИДЭ (1.02±0.04, p<0.01) установлены в подгруппе КПАС. Тем не менее, в подгруппах больных без системных проявлений показатели реологических изменений крови демонстрируют достаточно глубокие изменения, что свидетельствует о значительных патологических сдвигах как эритроцитарной мембраны, так и состава плазмы, обусловленных выраженностью ревматоидного воспалительного процесса, сопровождающегося синдромом эндогенной интоксикации.

Таблица 2

Показатели реологических свойств крови в подгруппах больных ревматоидным артритом и здоровых лиц (модель Sirs J.A.)

Показатель	Здоровые лица, n=27	КПАС n=28	КПАбс n=28	МТс n=28	МТбс n=27
η <sub>∞</sub>	2.09±0.28	3.53±0.32**	2.48±0.42	3.34±0.26**	2.67±0.21
ξ	12.06±1.13	19.21±2.29**	15.79±1.13	18.92±2.91**	14.87±1.79
γ*	0.134±0.021	0.086±0.006***	0.098±0.011	0.092±0.005***	0.101±0.009

Примечание: различия между показателями в подгруппах достоверны при уровне значимости: \*\* - p < 0.01; \*\*\* - p < 0.001.

В результате проведенных исследований реологического поведения крови с использованием модели Sirs J.A, показано, что все три константы уравнения 5 у

пациентов РА достоверно изменены по сравнению с показателями в группе здоровых лиц в сторону расстройства реологических свойств крови.

У больных РА отмечено максимальное повышение константы  $h'$  по сравнению с показателем в группе здоровых лиц  $2.09 \pm 0.18$  в подгруппах с системными проявлениями КПАс и МТс до  $3.53 \pm 0.32$ ,  $p < 0.01$  и  $3.34 \pm 0.28$ ,  $p < 0.01$  соответственно, и показателя сдвиговой прочности структуры  $t_s$  до  $19.21 \pm 2.29$ ,  $p < 0.01$  и  $18.92 \pm 2.29$ ,  $p < 0.01$  соответственно, ( $12.06 \pm 1.13$  в группе здоровых лиц). Константа  $g^*$  снижена в подгруппах КПАс и МТс до  $0.086 \pm 0.006$ ,  $p < 0.01$  и  $0.092 \pm 0.005$ ,  $p < 0.01$  в сравнении с показателем в группе здоровых лиц  $0.137 \pm 0.006$  в группе здоровых лиц (см.табл. 2).

Достоверных различий параметров РСК в подгруппах больных с системными проявлениями и без системных проявлений до лечения обнаружено не было. В подгруппах КПАс и МТс показатели реологических свойств крови достоверно не отличались от таковых в подгруппах КПАбс и МТбс.

Учитывая то, что одним из механизмов терапевтического воздействия плазмафереза является изменение функционального состояния клеточных мембран, а клеточный фактор (агрегационная активность, деформируемость и эластичность эритроцитов) оказывает определяющее воздействие на реологические свойства крови (повышенная вязкость, в свою очередь, является фактором риска развития нарушений микроциркуляции, играющих важнейшую роль в патогенезе РА), целью настоящего исследования явилось изучение влияния КТ с включением КПА с ПС на реологическое поведение крови и плазмы больных РА [2,4,5]. Для единообразного сопоставления полученных кривых течения данные по вязкости математически приводились к единому стандартному показателю гематокрита ( $Ht=40\%$ ), а затем нормировались на вязкость исходной крови.

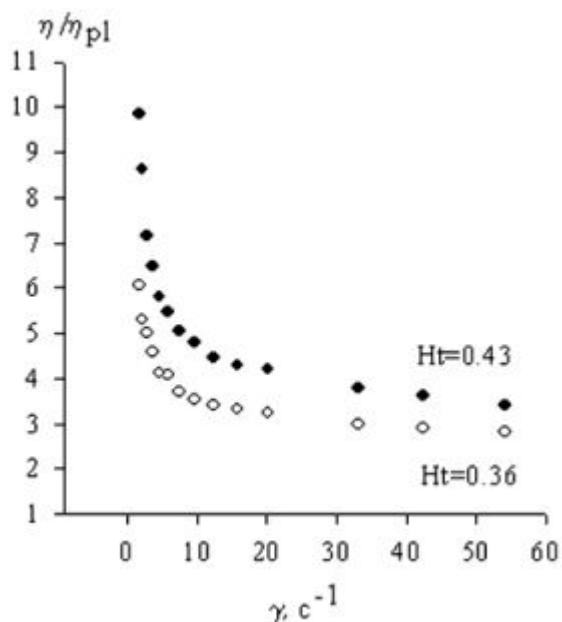


Рис.1. Кривые вязкости крови больной ревматоидным артритом до (·) и после (○) КТ.  $T=37C$

На рис. 1 представлены кривые течения крови больного РА до и после проведения лечения с включением трех манипуляций КПА с ПС, свидетельствующие о нормализующем влиянии КТ на реологическое поведение

крови. В результате применения МТ у больных РА не установлено значительного изменения (рис. 2).

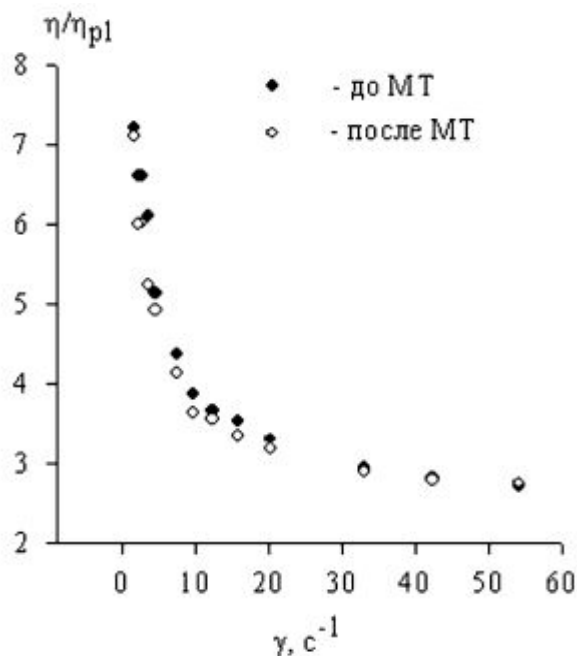


Рис.2. Кривые вязкости крови больной ревматоидным артритом до (·) и после (○) медикаментозной терапии.

После включения трех манипуляций КПА с ПС в терапию больных РА получены достоверные изменения показателей РСК (табл.3), свидетельствующие о нормализующем влиянии КТ на составляющие реологического поведения крови, которые обеспечивают в различных ситуациях физиологические либо патофизиологические характеристики микроциркуляции. Изменение реологического поведения крови у больных РА играет немаловажную роль в патогенезе заболевания и может служить дополнительным параметром оценки эффективности лечения. При изучении реологических свойств крови у больных РА выявлено изменение исходно повышенных показателей гидродинамической вязкости  $h\Gamma$  при стандартизованном  $Ht$  и константы прочности структуры  $ts$  и кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц  $g^*$  в процессе проведения лечения (см. табл.3), при этом достоверные сдвиги ( $p < 0.05$ ) в были установлены в подгруппах получавших КТ. Так, если принять исходные (до начала КТ) значения  $ts$  у больных РА за единицу, то проведение лечения (независимо от порядкового номера манипуляции у данного больного) снижало константу прочности структуры  $ts$  на 10.8- 22.9%.

**Воздействие комбинированной терапии  
на некоторые параметры реологических свойств крови  
у больных ревматоидным артритом (модель Sirs J.A.)**

Показатель	КПАс n=27	КПАбс n=12	МТс n=12	МТбс n=11
$\eta_{sp}$ до лечения	3.53±0.32**	2.48±0.42	3.34±0.26**	2.67±0.21
после лечения	2.45±0.12*	2.11±0.11	3.01±0.10	3.03±0.09
$\tau_s$ до лечения	19.21±2.29**	15.79±1.13	18.92±2.91**	14.87±0.72
после лечения	14.21±0.99*	13.17±0.89*	16.41±0.91	18.3±0.72
$\gamma$ до лечения	0.086±0.006**	0.098±0.011	0.092±0.005	0.101±0.009
после лечения	0.124±0.009*	0.126±0.007*	0.104±0.011	0.112±0.005

Примечание: различия между показателями в подгруппах больных РА и в группе здоровых лиц достоверны при уровне значимости: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; различия между показателями в подгруппах больных РА до и после лечения достоверны при уровне значимости: \* -  $p < 0.05$ .

Динамическое исследование показателей реологического поведения крови в процессе проведения манипуляций КПА с ПС позволяет коррелировать объем и качество заместительной терапии, количество манипуляций, а также определять показания к проведению КТ. Полученные результаты могут свидетельствовать об изменении функционального состояния клеточных мембран, что, возможно, связано с уменьшением адсорбции продуктов распада белков, антигенов и антител на поверхности клетки, с изменением ее физико-химических свойств под влиянием КТ.

В результате проведенных исследований установлено, что в процессе МТ в изучаемой группе больных отсутствовала статистически достоверная нормализация реологических показателей крови и плазмы. Проведение курса МТ не вызвало достоверных изменений показателя гидродинамической вязкости  $h\Gamma$  при стандартизованном  $Ht$  и константы прочности структуры  $t_s$  (табл.3).

Однако, МТ вызвала изменения константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц  $g^*$ . В зависимости от исходных показателей  $g^*$  основная группа больных также была разделена на две подгруппы. Исходные показатели  $g^*$  в первой подгруппе (16 пациентов) находились в пределах нормальных значений, во второй подгруппе (19 пациентов) были исходно снижены.

Проведение курса МТ не оказало влияния на показатели  $g^*$  в первой подгруппе, однако во второй подгруппе (11 человек) повысило значения  $g^*$  с  $0.061 \pm 0.005$  до начала лечения до  $0.095 \pm 0.008$  после МТ ( $p < 0.01$ ), приблизив его к таковому в группе здоровых лиц ( $0.134 \pm 0.021$ ).

Таким образом, необходимо дальнейшее исследование влияния различных вариантов МТ на реологические свойства крови и плазмы больных с РА с целью установления дифференцированного подхода к коррекции имеющихся реологических нарушений.

В результате исследования вязкости плазмы в группе больных РА с ( $p < 0.01-0.001$ ) в установлены достоверные различия сравнении с данными доноров (табл.4).

Таблица 4

**Динамика реологических свойств  
плазмы больных ревматоидным артритом  
в процессе медикаментозной терапии**

Подгруппы больных и здоровые лица	Вязкость плазмы, мПа*с
Здоровые лица	1.22±0.05
КПАС до лечения	1.93±0.04***
после лечения	1.31±0.06??
КТАбс до лечения	1.69±0.04**
после лечения	1.28±0.06?
МПС до лечения	1.81±0.03***
после лечения	1.68±0.06
МТбс до лечения	1.56±0.04**
после лечения	1.40±0.03

Примечание: различия между показателями в подгруппах больных РА и в группе здоровых лиц достоверны при уровне значимости: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ ; различия между показателями в подгруппах больных РА до и после лечения достоверны при уровне значимости: ? -  $p < 0.05$ ; ?? -  $p < 0.01$ .

В процессе терапии (см. табл. 4) выявлено уменьшение вязкости плазмы у больных, получавших комбинированную терапию ( $p < 0.01$ ). В подгруппах больных, получавших МТ выявлена тенденция к уменьшению вязкости плазмы, однако у некоторых больных установлена нормализация кривой течения, что подтверждает необходимость углубления исследований динамики вязкости плазмы в процессе различных вариантов медикаментозной терапии.

Установлено, что у всех больных микрореологические свойства крови улучшались уже после первого сеанса КПА с ПС и нормализовались (или демонстрировали тенденцию к нормализации) после окончания всего курса КТ (после 3-4 манипуляции КПА с ПС). К этому сроку вязкостные показатели крови демонстрировали улучшение внутрисосудистых условий кровотока. Комплексный анализ динамики гемореологических показателей выявил, что уже после первой манипуляции КПА с ПС выявляется изменение количественного состава компонентов плазмы и ряда других ее показателей. Как следствие, происходят изменения всех гемореологических показателей, они становятся однонаправленными и скоординированными, а в регуляции внутрисосудистых условий кровотока со стороны реологических свойств крови прослеживается синергизм их действия. Поэтому включение в комплексную терапию КПА с ПС и оказывает выраженное позитивное воздействие на реологические свойства крови у больных.

Таким образом, при ревматоидном артрите выявлено расстройство реологических свойств крови, подтверждаемое достоверным снижением в сравнении с показателями в группе здоровых лиц константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц, увеличением кэссоновской вязкости крови, гидродинамической вязкости, вязкости плазмы.



Включение в комплексную терапию больных ревматоидным артритом курса криоплазмафереза с плазмасорбцией, состоящего из трех манипуляций вызывает достоверное снижение вязкости плазмы, гидродинамической вязкости, увеличение константы кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц, что свидетельствует о нормализующем влиянии комбинированной терапии на исходно измененную реологическую составляющую микроциркуляторного русла

#### Литература

- 1.Лялюнова Е.А. Иммуногенетические факторы формирования гемоагуляционных нарушений при ревматоидном артрите: Автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.39. – Семипалатинск, 1998. – 25 с.
- 2.Митьковская Н.П, Katsuaki Yoshizaki, Mitsuru Takashima. Исследование реологических свойств крови в процессе экспериментального криоплазмафереза// Тепломассообмен ММФ-2000. IV Минский международный форум. – Мн., 2000. - Т.7.-2000.-с.70-73.
- 3.Сорока Н.Ф., Ягур В.Е. Ревматоидный артрит, проблемы диагностики и лечения/ - Мн., Беларусь, 2000 -190 с.
4. Effects of extracorporeal hemapheresis therapy on blood rheology / J.E. Fadul, T. Linde, B. Sandhagen et al. // J. Clin. Apheresis. – 1997. – Vol. 12, № 4. – P. 183-186.
5. Schooneman F., Stoltz J.F. Erythrocyte aggregation in patients treated by plasma exchange or plasma administration // Ann. Med. Interne – 1994. – Vol. 145, № 5. – P. 361-364.