

- and verapamil on the cellular kinetics of daunorubicin. *Eur. J. Cancer*. 1990; 26: 814–7.
9. Tsuruo T., Yusa K. Reversal mechanism of multidrug resistance by verapamil: direct binding of verapamil to P-glycoprotein on specific sites and transport of verapamil outward across the plasma membrane of K562/ADM cells. *Cancer Res*. 1989; 49: 5002–6.
 10. Carbonari M., Tedesco T., Fiorilli M. Human peripheral B cells: a different cytometric point of view. *Cytometry Part A*. 2003; 53A: 97–102.
 11. Ihaka R., Gentleman R.R.: a language for data analysis and graphics. *J. Comput. Graph. Statist*. 1996; 5: 299–314.
 12. Phillips D.R., Greif P.C., Boston R.C. Daunomycin-DNA dissociation kinetics. *Mol. Pharmacol*. 1988; 33 (8): 225–30.
 13. Johnson L.V., Walsh M.L., Chen L.B. Localization of mitochondria in living cells with rhodamine 123. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1980; 77 (2): 990–4.
 14. Ataulakhanov F.I., Batasheva T.V., Vitvitskiy V.M. Effect of temperature, daunorubicin concentration and suspension hematocrit on daunorubicin binding by human erythrocytes. *Antibiot Khimioter*. 1994; 39 (9–10): 26–9. (in Russian)

Поступила 30.04.14

Received 30.04.14

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.127-005.8-036.11-037-07:616.151.4

Пахрова О.А., Кудряшова М.В., Гринева М.Р., Мишина И.Е.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012, Иваново

У 60 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) было проведено комплексное исследование гемореологических показателей с целью установления предикторов развития ранних осложнений заболеваний для обоснования дополнений алгоритма обследования и дифференцирования схем лечения. Установлено, что при ОИМ повышается вязкость крови на низких скоростях сдвига и плазмы, усиливается процесс агрегации эритроцитов, снижается количество дискоцитов без существенных изменений вязкости крови на высоких скоростях сдвига и способности эритроцитов к деформации. Вместе с тем вышеперечисленные изменения у больных, ОИМ не приводят к снижению эффективности доставки кислорода к тканям. На фоне развития ранних осложнений гемореологические нарушения носят более выраженный характер и приводят к прогрессивному снижению тканевой перфузии. Наиболее значимым прогностическим показателем в отношении осложнений ОИМ является временной параметр прироста агрегации эритроцитов, значение которого у 89 % пациентов с осложнениями превышает 2,80. Обоснована целесообразность включения в комплекс обследования пациентов с ОИМ определения реологических показателей крови для их последующей коррекции.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; гемореология; предикторы осложнений.

Pakhrova O.A., Kudriashova M.V., Grineva M.R., Mishina I.E.

THE APPLICATION OF HEMOREOLOGIC INDICATORS IN PROGNOSIS OF COMPLICATIONS OF ACUTE MYOCARDIUM INFARCTION

The Ivanovo state medical academy of Minzdrav of Russia, 153012, Ivanovo, Russia

The sampling of 60 patients with acute myocardium infarction underwent a complex study of hemoreologic indicators with purpose to establish predictors of development of early complications of diseases to substantiate additions to algorithm of examination and to differentiate treatment regimens. It is established that under acute myocardium infarction the blood viscosity increases on low velocity of shifting and plasma. Also, the process of aggregation of erythrocytes increases and number of normocytes decreases without significant alterations of blood viscosity on high velocity of shift and capacity of erythrocytes to be distorted. At the same time, the mentioned above alterations in patients with acute myocardium infarction does not result in decreasing of effectiveness of transportation of oxygen to tissues. Against the background of development the hemoreologic disorders have more apparent character and result in progressive decreasing of tissue perfusion. The most significant prognostic indicator concerning complications of acute myocardium infarction is a time parameter of increment of aggregation of erythrocytes surpassing 2.80 in 89% of patients with complications. The expedience of inclusion of detection of reologic blood indicators fir their subsequent correction in the complex of examination of patients with acute myocardium infarction.

Keywords: acute myocardium infarction; hemoreology; predictor; complication.

Для корреспонденции:

Пахрова Ольга Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Адрес: 153012, Иваново, Шереметевский пр., 8
E-mail: o.pakhrova@mail.ru

Болезни органов кровообращения занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности работоспособного населения России, несмотря на внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Существу-

ет мнение, что до 40% потенциальных инфарктов миокарда не распознается [3]. В настоящее время придается большое значение гемореологическим нарушениям в патогенезе острого инфаркта миокарда (ОИМ), поскольку известна их роль в атерогенезе, спазме и тромбозе коронарных сосудов, нарушении кислородонесущих свойств крови, что в совокупности может влиять на развитие, течение и прогноз ИБС [4, 5]. Однако при диагностике и коррекции сердечно-сосудистой патологии гемореологические методы используются крайне мало. Поэтому остается актуальной проблема поиска новых прогностических критериев развития ранних осложнений острых форм ИБС и утяжеления клинического течения этого заболевания.

Цель исследования – выявить особенности реологических свойств крови у больных с ОИМ и установить предикторы развития ранних осложнений этого заболевания для обоснования дополнений алгоритма обследования.

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациентов с ОИМ (33 мужчины и 27 женщин, средний возраст $57,70 \pm 1,51$ года), находившихся на лечении в ОБУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Иваново. Все больные обследованы в динамике (в момент поступления в стационар и перед выпиской). Диагноз ОИМ определяли по рекомендациям экспертов European Society of Cardiology/American College of Cardiology (2000), включающим типичную клиническую картину, ЭКГ-диагностику, оценку маркеров некроза кардиомиоцитов в плазме крови (тропонин Т). Группу контроля, которая использовалась для определения нормативов гемореологических показателей, составили 22 практически здоровых пациента (13 мужчин и 9 женщин, средний возраст $56,17 \pm 3,60$ года). Группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). На проведение исследования получено разрешение независимого локального этического комитета. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Больным с ОИМ в стационаре проводилась стандартная терапия, включающая гипохлипидемическую диету, постепенное расширение двигательного режима, антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, нитраты и диуретики по показаниям.

Забор крови для исследования реологических свойств проводился из кубитальной вены утром, натощак, после 12-часового голодания.

Регистрацию вязкостных характеристик цельной крови, суспензии эритроцитов и плазмы проводили на ротационном вискозиметре «конус-конус» АКР-2 при постоянной температуре $37,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ на скоростях сдвига от 10 до 200 c^{-1} . Определяли содержание гемоглобина и показатель гематокрита стандартными методами.

Эффективность транспорта кислорода вычислялась по формуле: $\text{TO}_2 = \text{Ht}/\text{Vkr}200$, где TO_2 – индекс эффективности доставки кислорода в ткани; Ht – гематокрит; Vkr200 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига ($\gamma = 200 \text{ c}^{-1}$) [6].

Процесс сборки линейных агрегатов оценивали с помощью автоматического агрегометра эритроцитов типа MA1 ("Myrenne", Германия), разработанного на основе метода Н. Schmid-Schonbein. Степень агрегации определялась через 5 и 10 с после остановки (M_5 и M_{10}) и при низкой скорости сдвига 3 c^{-1} ($M1_5$ и $M1_{10}$). Для оценки способности эритроцитов к агрегации на основе полученных показателей рассчитывали динамические $\text{RS}_5 = M1_5/M_5$; $\text{RS}_{10} = M1_{10}/M_{10}$ и временные $\text{RT}_0 = M_{10}/M_5$; $\text{RT}_3 = M1_{10}/M1_5$ параметры [7].

Медленный процесс агрегации эритроцитов, связанный с формированием крупных многомерных образований определяли оптическим методом, рекомендованным для использования комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации в гематологии и ICSH [8], с вычислением среднего размера агрегата (CPA), показателя агрегации (ПА) и процента неагрегированных эритроцитов (ПНА).

$\text{CPA} = \text{СЭА}/\text{КА}$,

$\text{ПА} = \text{CPA} \cdot \text{КА} + \text{КСЭ}/\text{КА} + \text{КСЭ}$,

$\text{ПНА} = \text{КСЭ} \cdot 100/\text{CPA} \cdot \text{КА} + \text{КСЭ}$,

где СЭА – сумма всех эритроцитов в агрегатах; КА – количество агрегатов; КСЭ – количество свободных эритроцитов.

Деформируемость эритроцитов изучали фильтрационным методом с использованием автоматического прибора ИДА-4. В качестве показателя деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности (ИР):

$\text{ИР} = (\text{ts} - \text{tb}) \cdot 100/\text{tb} \cdot \text{Ht}$,

где ts – время прохождения через фильтр 250 мкм суспензии эритроцитов; tb – усредненное время прохождения через фильтр 250 мкм ресуспендирующего раствора; Ht – значение гематокрита суспензии в процентах.

Для оценки структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов исследовалась их цитоархитектоника с помощью метода фазово-контрастной микроскопии после фиксации крови в 1% растворе глутарового альдегида с выделением 10 основных форм по классификации Г.И. Козинца [9]. Первые 5 классов эритроцитов (с признаками эхиноцитарной трансформации) принято считать обратимо деформированными, так как эти клетки способны спонтанно восстанавливать форму. Остальные классы эритроцитов относятся к группе необратимо деформированных или предгемолитических форм.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica версии 6.0 ("StatSoft Inc.", США). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75%). Для оценки различий между группами в количественных признаках применяли непараметрический тест Манна–Уитни. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием двустороннего теста Фишера. Выявление взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществлялось путем расчета коэффициента ранговой корреляции. Для всех видов анализа за уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе настоящей работы были изучены особенности изменений реологических свойств крови у пациентов с ОИМ по сравнению с группой контроля.

У больных с ОИМ наблюдались выраженные изменения гемореологических показателей, а именно: повышение вязкости крови на низких скоростях сдвига (В-10) и плазмы (В-пл), без существенных изменений вязкости крови на высоких скоростях сдвига (В-50, В-100, В-200). При анализе показателей агрегации эритроцитов выявлено, что больные с ОИМ по сравнению с практически здоровыми лицами имели усиление процесса агрегации в виде достоверного увеличения $M(5)$, $M1(5)$, $M(10)$, $M1(10)$, ПА, CPA, ПНА с более значительным приростом агрегации в первые 5 с и усилением агрегационной активности эритроцитов, что подтверждалось снижением динамического и временного параметров агрегации (RT, RS) (табл. 1). Способность эритроцитов к деформации (ИР) статистически значимых различий в обследуемых группах не имела.

Активация свободнорадикального окисления в зоне ишемии и накопление продуктов дегградации свободных радикалов приводят к увеличению вязкости крови, усилению агрегации и адгезии форменных элементов крови [10–12]. Повышение вязкости плазмы у пациентов с ОИМ может быть связано с изменением ее белкового состава за счет увеличения концентрации фибриногена, его дериватов и других белков с большой молекулярной массой [13]. Увеличение вязкости крови при низких скоростях сдвига (10 c^{-1}) при ОИМ отражает интенсивность агрегатообразования, преимущественно в венозном отделе микроциркуляторного русла. Вязкость крови на высоких скоростях сдвига, которая зависит от деформационных свойств эритроцитов (жесткости мембраны, внутренней вязкости и геометрии клеток), у больных с ОИМ достоверно не отличалась от таковой в группе контроля.

При анализе морфологических форм эритроцитов было выявлено уменьшение количества дискоцитов за счет повышения доли обратимых форм клеток. В группе ОИМ уровень дискоцитов был достоверно ниже $73,00 (66,00-79,00)\%$ про-

Таблица 1

Гемореологические показатели у больных с ОИМ

Показатель	ОИМ (n = 60)	Контроль (n = 22)
В плазмы, мПа · с	1,90 (1,80–2,00)*	1,70 (1,60–1,80)
B-200, мПа · с	4,50 (4,10–4,70)	4,40 (4,10–4,50)
B-100, мПа · с	4,85 (4,50–5,20)	4,75 (4,50–5,40)
B-50, мПа · с	5,55 (5,20–5,90)	5,50 (5,10–6,10)
B-10, мПа · с	9,25 (8,80–9,90)*	8,75 (7,70–9,50)
M(5), отн. ед.	7,60 (6,50–8,60)*	4,70 (3,90–4,90)
M1(5), отн. ед.	11,45 (10,20–13,20)*	8,35 (7,40–9,10)
M(10), отн. ед.	19,30 (15,50–21,20)*	12,75 (10,80–14,10)
M1(10), отн. ед.	28,30 (23,80–31,20)*	23,00 (21,10–24,20)
RS(5), отн. ед.	1,54 (1,41–1,66)*	1,88 (1,53–2,03)
RS(10), отн. ед.	1,53 (1,38–1,67)*	1,75 (1,62–2,06)
RT(0), отн. ед.	2,53 (2,28–2,83)	2,67 (2,46–2,96)
RT(3), отн. ед.	2,48 (2,13–2,70)*	2,75 (2,71–2,82)
CPA, клетки в агрегате	6,08 (5,75–6,55)*	4,89 (4,67–5,25)
ПА, отн. ед.	1,63 (1,41–1,93)*	1,14 (1,09–1,17)
ПНА, %	52,61 (42,54–64,87)*	84,75 (81,30–89,54)
ИР, отн. ед.	43,35 (38,23–54,64)	45,38 (38,99–51,89)

Примечание. Знаком * указаны достоверные различия показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

тив 82,00 (76,00–86,00)% ($p < 0,05$), а обратимо деформируемых форм эритроцитов значимо выше 19,00 (15,00–26,00)% против 14,00 (10,00–19,00)% ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми в группе контроля.

Известно, что перемещение в сосудах микроциркуляции возможно только при сохраненной способности эритроцита к деформации [14]. У эритроцита с дискоидной формой имеется наибольшая резервная площадь для деформации, обеспечивающей его продвижение по капиллярам, диаметр которых меньше размера клетки [15]. При воздействии различных патологических факторов дискоциты трансформируются в сферы, причем этот переход может осуществляться как путем эхиноцитоза с образованием частично обратимых форм, так и стоматоцитоза с формированием необратимых патологических форм эритроцитов [16]. Повышение доли эритроцитов с переходной формой не рассматривается как тяжелое патологическое изменение. Эти клетки сохраняют общую дискоидную структуру и при определенных благоприятных условиях могут претерпевать обратный переход в дискоциты [17].

Вместе с тем вышеперечисленные изменения у больных с ОИМ скорее отражают компенсированное состояние измененных реологических функций эритроцитов, не нарушающих их газотранспортный потенциал, что подтверждается отсутствием достоверных отличий индекса эффективности доставки кислорода к тканям (TO_2) от аналогичного показателя в группе практически здоровых лиц 7,97 (7,67–8,23) и 8,16 (7,90–8,44) соответственно ($p > 0,05$).

У 18 пациентов с ОИМ в течение пребывания в стационаре на 7–11-е сутки наблюдалось развитие ранних осложнений, из которых 67% составляли нарушения сердечного ритма.

На втором этапе проведена сравнительная оценка гемореологических показателей больных с осложненным и неосложненным течением инфаркта (табл. 2). У пациентов с осложненным течением инфаркта в отличие от больных с неосложненным течением болезни уже на 1-е сутки от начала заболевания еще до развития его осложнений отмечались: более низкая агрегация эритроцитов в первые 5 с с последующим резким нарастанием к 10-й секунде, что отразилось на повышении временного показателя агрегации RT(0), ухудшение деформируемости эритроцитов, что выражалось увеличением ИР и снижением индекса доставки кислорода к тканям TO_2 .

Снижение процесса агрегации на начальном этапе, по-видимому, связано с высокой ригидностью эритроцитов. Повышенная жесткость мембраны препятствует параллельному расположению клеток и увеличивает площади поверхностей, что затрудняет соединение двух эритроцитов в парный агрегат [18]. Последующее ускорение сборки линейных агрегатов, вероятно, связано с увеличением содержания крупнодисперсных белков плазмы (глобулины, фибриноген) [19] и снижением плотности отрицательного поверхностного электрокинетического заряда эритроцитов, вызывающих дестабилизацию суспензии. Во многих исследованиях было установлено, что повышение уровня фибриногена является независимым фактором риска развития ИБС, частоты ее возникновения и тяжести течения [20]. При повышении уровня фибриногена риск развития ОИМ возрастает на 45% [21]. Снижение способности эритроцитов к деформации вследствие гликозилирования белков их мембраны и изменения ее структурно-функциональных свойств [22] существенно затрудняет процессы микроциркуляции и приводит к снижению доставки кислорода к тканям [23].

Проведенный корреляционный анализ показал, что у больных с осложненным течением ОИМ имела место обратная взаимосвязь индекса ригидности с показателями агрегации ($r = -0,51, p < 0,03$) и индексом доставки кислорода к тканям – TO_2 ($r = -0,68, p < 0,002$), свидетельствующая о том, что с повышением индекса ригидности ухудшается способность эритроцитов агрегировать друг с другом, затрудняется их прохождение в системе микроциркуляторного русла и ухудшается доставка кислорода к тканям [24, 25]. У пациентов с неосложненным течением ОИМ взаимосвязанность индекса ригидности с индексом доставки кислорода к тканям достоверно ослабевала ($r = -0,30, p < 0,05$) и исчезала сопряженность индекса ригидности с показателем агрегации.

Наиболее значимым прогностическим показателем в отношении осложнений ОИМ оказался временной параметр прироста агрегации эритроцитов RT(0). Было выявлено, что из 18 пациентов с осложненным течением инфаркта миокарда у 16 (89%) больных значение RT(0) превышало 2,80. Из 42 пациентов, у которых инфаркт миокарда протекал без осложнений, у 40 (95,2%) человек значение временного параметра RT(0) в острый период не превышало 2,80 (табл. 3).

Таким образом, при ОИМ выраженные изменения реологических свойств крови, заключающиеся в усилении взаимосвязей показателей агрегации с вязкостью плазмы, морфологией и ригидностью эритроцитов, взаимоотношающихся друг друга, приводили к формированию патологической системы, ухудшающей оксигенацию тканей и более тяжелому течению заболевания.

Выводы. У больных с ОИМ были выявлены нарушения гемореологических показателей в виде увеличения вязкости

Таблица 2

Гемореологические показатели у больных с ОИМ в зависимости от наличия осложнений

Показатель	ОИМ с осложнениями (n = 18)	ОИМ без осложнений (n = 42)
M(5), отн. ед.	6,25 (5,40–7,20)*	7,93 (6,70–8,90)
M1(5), отн. ед.	10,37 (9,40–10,40)	10,40 (8,70–11,70)
M(10), отн. ед.	18,44 (15,40–20,40)	18,85 (15,30–19,80)
M1(10), отн. ед.	27,88 (26,30–29,70)	27,50 (23,60–29,20)
RS(5), отн. ед.	1,67 (1,40–1,96)	1,54 (1,43–1,65)
RS(10), отн. ед.	1,52 (1,29–1,71)	1,48 (1,49–1,79)
RT(0), отн. ед.	2,95 (2,87–3,00)*	2,39 (2,21–2,60)
RT(3), отн. ед.	2,71 (2,39–3,16)	2,36 (2,03–2,61)
ИР, отн. ед.	48,28 (42,14–68,12)*	40,14 (38,22–56,44)
TO_2 , отн. ед.	7,82 (7,52–8,12)*	8,05 (7,84–8,24)

Примечание. Знаком * указаны достоверные различия показателей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Таблица 3

Значение временного параметра RT_0 у больных ОИМ

Показатель	ОИМ с осложнениями (n = 18)		ОИМ без осложнений (n = 42)	
	абс.	%	абс.	%
RT(0):				
< 2,80	2	11,1	40	95,2
> 2,80	16*	88,9	2	4,7

Примечание. Знаком * обозначено достоверное различие по сравнению с группой ОИМ без осложнений (двусторонний критерий Фишера, $p < 0,0001$).

плазмы, вязкости цельной крови только на низких скоростях сдвига, усиление процесса агрегации эритроцитов, снижение количества дискоцитов в результате повышения числа обратимо деформируемых форм эритроцитов без изменения их деформируемости. Данные изменения не приводили к снижению индекса доставки кислорода к тканям.

2. В результате проведенного исследования у трети больных с ОИМ возникают ранние осложнения, чаще в виде нарушений сердечного ритма, которые в основном связаны с повышением прироста агрегации эритроцитов в стазе, увеличением индекса ригидности эритроцитов и ухудшением кислородтранспортной функции крови.

3. Наиболее важное прогностическое значение имеет временной показатель прироста агрегации эритроцитов в стазе $RT(0)$, при значении которого больше 2,80 прогнозируется высокая вероятность возникновения осложнений в течение месяца с момента возникновения ОИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 67–72.
2. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A., Davey J.A., Barrett E.J., Taillefer R. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 301 (15): 1599–601.
3. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Михайлов П.В., Муравьев А.А. *Гемореология и микроциркуляция*. Ярославль: ЯГПУ; 2010.
4. Сапин М.Р., Милуков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С. Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 1 (45): 5–10.
5. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. *Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию*. М.: РГМУ; 2004.
6. Stoltz J.E., Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profil. *Schwetz. Med. Wochenschr.* 1991; 43 (Suppl. 1): 41–9.
7. Schmid-Schonbein H., Malotta H., Striesow F. Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods of assessment. *Tijdschr NVKC*. 1990; 15: 88–97.
8. International Society for Clinical Hemorheology and European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2009; 42: 75–97.
9. Козинец Г.И., Хакимова Я.Х., Быкова И.А. *Цитологические особенности эритронов при анемиях*. Ташкент: Медицина; 1988.
10. Ганелина И.Е., Родионова В.И., Катюхин Л.Н., Тепляков Д.В. Данные коронарографии и реологические свойства эритроцитов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2011; 4: 4–9.
11. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 4: 4–26.
12. Кудряшова М.В., Довгалюк Ю.В., Мишина И.Е., Березин М.В., Гринева М.Р., Пахрова О.А. и др. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2010; 5: 9–12.
13. Tataru M.C., Schulte H., Eckardstein A. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (3): 157–65.
14. Катюхин Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современ-

- ные методы исследования. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1995; 81 (6): 122–9.
15. Муравьев А.В., Ройтман Е.В., Тихомирова И.А., Муравьев А.А., Булаева С.В., Михайлов П.В. Деформируемость эритроцитов: основные механизмы срочной адаптации. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 3 (55): 4–17.
 16. Cooke B.M., Lim C.T. *Mechanical and adhesive properties of healthy and diseased red blood cells. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. Amsterdam: IOS Press; 2007.
 17. Rampling M.W., Meiselman H.J., Neu B., Baskurt O.K. Mechanical properties of the red cell membrane. Membrane stiffness and intracellular pressure. *Biophys. J.* 2004; 4: 115–24.
 18. Reinhart W.H., Singh A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 17 (20): 458–62.
 19. Kirschkamp T., Schmid-Schonbein H., Weinberger A., Smeets R. Effects of fibrinogen and alpha2-macroglobulin and their apheretic elimination on general blood rheology and rheological characteristics of red blood cell aggregates. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 360–7.
 20. Никишин А.Г., Курбанов Р.Д., Пирназаров М.М. Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных в центрально-азиатском регионе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (2): 53–6.
 21. Moss A.J., Hall W.J., Cannon D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (14): 1329–38.
 22. Глуткина Н.В. Механизмы транспорта кислорода у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с метаболическим синдромом. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 4 (56): 22–9.
 23. Cicco G., Cicco S. The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 662: 33–9.
 24. Соловьева Т.И., Лукина Е.А. Микрогемореологические нарушения: характеристика и клиническое значение. *Терапевтический архив*. 2006; 78 (2): 87–91.
 25. Фирсов Н.Н. Реологические свойства крови и патология сердечно-сосудистой системы. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2002; 2: 26–32.

REFERENCES

1. Oshchepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways to reduce it. *Kardiologiya*. 2009; 2: 67–72. (in Russian)
2. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A., Davey J.A., Barrett E.J., Taillefer R. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2009; 301 (15): 1599–601.
3. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., Mikhaylov P.V., Muravyov A.A. *Hemorheology and microcirculation*. Yaroslavl: YaGPU; 2010. (in Russian)
4. Sapin M.R., Milyukov V.E., Dolgov E.N., Zharikova T.S. Coronary vessels and myocardial hemomicrocirculatory channel in normal and ischemic heart disease. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 1 (45): 5–10.
5. Firsov N.N., Dzhanaishiya P.Kh. Introduction to experimental and clinical hemorheology. Moscow: RGMU; 2004. (in Russian)
6. Stoltz J.E., Donner M. New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profil. *Schwetz. Med. Wochenschr.* 1991; 43 (Suppl. 1): 41–9.
7. Schmid-Schonbein H., Malotta H., Striesow F. Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods of assessment. *Tijdschr NVKC*. 1990; 15: 88–97.
8. International Society for Clinical Hemorheology and European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2009; 42: 75–97.
9. Kozinets G.I., Khakimova Ya.Kh., Bykova I.A. Cytologic features erythron during anemia. Tashkent: Meditsina; 1988. (in Russian)
10. Ganelina I.E., Rodionova V.I., Katyukhin L.N., Teplyakov D.V. Coronary angiography data and rheological properties of red blood cells in acute coronary syndrome without ST elevation. *Kardiologiya*. 2011; 4: 4–9. (in Russian)
11. Sokolova I.A. Erythrocyte aggregation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2010; 4: 4–26. (in Russian)
12. Kudryashova M.V., Dovgalyuk Yu.V., Mishina I.E., Berезin M.V., Grineva M.R., Pakhrova O.A. et al. Correction of violations of blood rheological properties and free radical processes in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2. *Kardiologiya*. 2010; 5: 9–12. (in Russian)
13. Tataru M.C., Schulte H., Eckardstein A. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris

- after myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (3): 157–65.
14. Katyukhin L.N. Rheological properties of red cells. Modern methods of investigation. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 1995; 81 (6): 122–9. (in Russian)
 15. Muravyov A.V., Roytman E.V., Tikhomirova I.A., Muravyov A.A., Bulaeva S.V., Mikhaylov P.V. Erythrocyte deformability: basic mechanisms of urgent adaptation. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2013; 3 (55): 4–17. (in Russian)
 16. Cooke B.M., Lim C.T. *Mechanical and adhesive properties of healthy and diseased red blood cells. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics.* Amsterdam: IOS Press; 2007.
 17. Rampling M.W., Meiselman H.J., Neu B., Baskurt O.K. Mechanical properties of the red cell membrane. Membrane stiffness and intracellular pressure. *Biophys. J.* 2004; 4: 115–24.
 18. Reinhart W.H., Singh A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 17 (20): 458–62.
 19. Kirschkamp T., Schmid-Schönbein H., Weinberger A., Smeets R. Effects of fibrinogen and alpha2-macroglobulin and their apheretic elimination on general blood rheology and rheological characteristics of red blood cell aggregates. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 360–7.
 20. Nikishin A. G., Kurbanov R.D., Pirnazarov M.M. Hospitalization and outcomes of acute myocardial infarction in elderly patients in the Central Asian region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; 11 (2): 53–56. (in Russian)
 21. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (14): 1329–38.
 22. Glutkina N.V. Mechanisms for oxygen transport in patients with myocardial infarction in combination with the metabolic syndrome. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2013; 4 (56): 22–9. (in Russian)
 23. Cicco G., Cicco S. The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 662: 33–9.
 24. Solovyeva T.I., Lukina E.A. Mikrohemorheological disorders: characteristics and clinical significance. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 78 (2): 87–91. (in Russian)
 25. Firsov N.N. Rheological properties of blood and pathology of the cardiovascular system. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2002; 2: 26–32. (in Russian)

Поступила 21.10.14

Received 21.10.14

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.72-002.77-039-078.33

Черкасова М.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Попкова Т.В., Лучихина Е.Л., Авдеева А.С., Насонов Е.Л.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫМ БЕЛКАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, 115522, Москва

Основными диагностическими лабораторными маркерами ревматоидного артрита (РА) служат IgM-ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). IgM-РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА. АЦБ обладают более высокой специфичностью для диагностики РА. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) являются основными представителями семейства АЦБ, применяющимися в клинической лабораторной практике.

Цель – определение роли АЦЦП и АМЦВ в диагностике, оценке активности и тяжести деструктивных изменений суставов при РА.

Обследованы 993 пациента с достоверным диагнозом РА, 179 пациентов с другими ревматическими заболеваниями и 30 здоровых доноров. Измерение сывороточной концентрации IgM-РФ и С-реактивного белка (СРБ) осуществляли иммунонефелометрическим методом, АЦБ – с помощью иммуноферментного анализа. СОЭ определяли по методу Вестергергена.

Наибольшей диагностической чувствительностью (ДЧ) обладали АМЦВ (83%), диагностической специфичностью (ДС) – АЦЦП (87%). ДЧ совместного определения IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ достигала 87%. У РФ-негативных больных РА частота обнаружения АЦЦП составляла 34%, АМЦВ – 48%. Диагностическая эффективность определения АЦЦП (отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов теста – ОППР и ОПОР – соответственно 5,5 и 0,3; площадь под ROC-кривой – ППК 0,8) и АМЦВ (ОППР 4,4, ОПОР 0,2, ППК 0,9) превышала таковую при исследовании IgM-РФ (ОППР 3,2, ОПОР 0,4, ППК 0,8). Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между концентрацией АЦЦП/АМЦВ в сыворотке крови и показателями клинико-лабораторной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28; $r = 0,2$, $p < 0,05$). Высокопозитивные уровни АМЦВ ассоциировались с выраженным деструктивным поражением суставов ($p < 0,02$).

АЦЦП являются наиболее высокоспецифичным и клинически информативным лабораторным диагностическим маркером РА. Определение АМЦВ служит важным дополнительным серологическим тестом для диагностики РА у IgM-РФ- и/или АЦЦП-негативных пациентов и прогнозирования тяжелого деструктивного поражения суставов при данном заболевании. Совместное исследование IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА обладает большей ДЧ по сравнению с отдельными АЦБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к цитруллинированным белкам; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

Для корреспонденции:

Черкасова Мария Владимировна, науч. сотр.
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
E-mail: irramnlab@rambler.ru