

Состояние гемореологической системы больных ишемической болезнью сердца: прогностическое значение

Л.И. Малинова, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава. Саратов, Россия

Hemorheological system in coronary heart disease patients: prognostic value

L.I. Malinova, P.Yu. Dovgalevsky

Saratov Research Institute of Cardiology, State Federal Agency for Health and Social Development, Saratov.

Цель. Разработать высокочувствительные методы прогноза при ишемической болезни сердца (ИБС) и стратификации риска острого коронарного события (ОКС) по состоянию гемореологической системы с использованием современных биофизических методов ее оценки.

Материал и методы. Проведен анализ 7-летнего периода жизни больных ИБС. Оценивались количество и причины повторных госпитализаций; анализировались основные гемореологические параметры, их временные и скоростные характеристики, результаты моделирования состояния гемореологической системы при помощи построения фрагментов фазовых портретов в многомерном фазовом пространстве.

Результаты. Вязкость цельной крови была статистически достоверно выше у больных, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени, по сравнению с пациентами без них или с меньшим их количеством. Динамика скоростных показателей вязкости цельной крови коррелировала с частотой госпитализаций по поводу ОКС. Анализ состояния гемореологической системы при помощи построения фрагментов фазовых портретов, выявил ее дестабилизацию, максимально выраженную у лиц, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени.

Заключение. Показано прогностическое значение исследования вязкости цельной крови и ее скоростных характеристик у больных ИБС. Разработан алгоритм дифференцированного ведения пациентов с ИБС в зависимости от степени риска развития ОКС по параметрам гемореологической системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гемореология, острое коронарное событие, прогнозирование.

Aim. To develop highly sensitive prognostic methods for coronary heart disease (CHD) and acute coronary event (ACE) risk stratification, on the basis of biophysical hemorheological system assessment.

Material and methods. Seven-year follow-up data on CHD patients were analyzed: re-hospitalization rate and reasons; main hemorheological parameters, their temporal and velocity characteristics; hemorheological system modeling by creating phase fragments in multi-dimensional phase space.

Results. Whole blood viscosity was significantly higher in patients with 3 or more ACE, comparing to ACE-free individuals or participants with <3 ACE. Velocity parameter dynamics correlated with ACE hospitalization rate. Phase fragment method demonstrated hemorheological system destabilization, maximal in patients with 3 or more ACE.

Conclusion. Prognostic value of whole blood viscosity and velocity assessment was demonstrated in CHD patients. Various CHD therapy algorithms, depending on hemorheological parameters and ACE risk, were developed.

Key words: Coronary heart disease, hemorheology, acute coronary event, prognosis.

Совокупность межклеточных взаимодействий, геометрия сосудистого русла, функциональное состояние сосудистой стенки, объединенные многоуровневыми информационными и субстратными связями, представляет собой гемореологическую систему, функция которой – поддержание постоянства динамических параметров кровотока [1]. Локальные параметры тока крови в коронарных артериях (КА) определяют миокардиальную перфузию, нарушение которой является одним из важнейших компонентов формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. К настоящему времени накоплен достаточный фактографический материал, иллюстрирующий одномоментные «срезы» гемореологической системы больных ИБС. Роль динамического состояния этой системы в формировании острых форм ИБС не ясна, также не изучен вклад в определение прогноза течения и исхода заболевания.

Все вышесказанное обусловило цель настоящего исследования: разработка высокочувствительных методов прогноза течения ИБС и стратификации риска острого коронарного события (ОКС) по состоянию гемореологической системы с использованием современных биофизических методов ее оценки.

Материал и методы

Для достижения указанной цели были обследованы 82 пациента (все мужчины) с ИБС – стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критериями включения служили: диагноз стенокардии напряжения, верифицированный типичной клинической картиной, данными стресс-теста на тредмиле или проведением холтеровского мониторирования; перенесенный не позднее, чем за год до включения в исследование, Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), атеросклеротическое поражение КА по данным селективной коронароангиографии (КАГ).

Критериями не включения являлись: женский пол, ожирение, возраст < 40 и > 74 лет. Из исследования исключались пациенты с тяжелой артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и выше ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), нарушениями сердечного ритма (кроме нечастой экстрасистолии), пороками сердца (допускались нетяжелые дегенеративные поражения клапанного аппарата сердца без выраженного нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики), поражением бронхолегочного аппарата, клинически выраженной патологией печени и почек, любым сопутствующим заболеванием в стадии обострения, указаниями на наследственную отягощенность по ИБС (допускалось указание на наличие АГ как по материнской, так и по отцовской линиям).

У всех пациентов определяли общий анализ крови, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина в крови. На момент включения в исследование всем больным измеряли гемореологические параметры кажущейся вязкости цельной крови в диапазоне скоростей сдвига от 300 до 5 Гц, рассчитывали индексы агрегации и деформируемости эритроцитов [3]. Гемореологический статус оценивали при помощи ротационной вискозиметрии. Использовался вискозиметр со свободноплавающим цилиндром – АКР 2, позволяющий оценивать вязкость исследуемого образца в диапазоне скоростей сдвига от 500 до 1 Гц.

Дальнейшее наблюдение продолжалось 7 лет. По результатам наблюдения все больные были разделены на 4 группы (таблица 1). Все пациенты получали комбинированную медикаментозную терапию (таблица 2).

Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал специального медикаментозного или немедикаментозного лечения, направленного на улучшение реологических свойств крови. Приверженность пациентов назначенному лечению, оцениваемая по анамнестическим данным, была вариабельной и колебалась от 31% до 72%.

Использовались результаты общеклинического обследования пациента, тяжесть состояния на момент поступления, толерантность к физической нагрузке (ТФН), данные общего анализа крови – количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит (Ht), количество лейкоцитов и тромбоцитов; биохимического анализа – ОХС, ТГ, гликемия, креатинин сыворотки.

Статистическая обработка включала расчет параметров описательной статистики – эксцесс и симметричность. Значения последних в диапазоне от -0,5 до 0,5 считались малыми, а распределение признака – удовлетворяющим законам нормального распределения. Рассчитывали критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Проверка статистических гипотез осуществлялась при помощи критериев Краскелла-Уоллиса, медианного теста. Корреляционный анализ осуществляли методом Спирмена. В качестве регрессионной модели использовали полиномиальную; степень полинома лимитирована размером исследуемой выборки и количеством параметров [4]. Моделирование функционального состояния гемореологической системы осуществлялось при помощи широко распространенного в радиоэлектронике и биофизике построения фрагментов фазовых портретов в многомерном пространстве [5].

Результаты

Количество госпитализаций колебалось от 2 до 8 за 7 лет наблюдения. В половине всех анализируемых случаев отмечали относительно благоприятный вариант течения ИБС (группа I). Увеличение возраста пациентов с ростом числа ОКС не достигла степени статистической достоверности. При анализе указанных групп по основным корональным факторам риска (ФР) обращала на себя внимание их однородность. Количество курильщиков среди обследованных составило 43%-51%. Индекс курильщика – 1,2 сигаре-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от количества перенесенных ОКС (данные представлены в виде $M \pm SD$)

Группы	Число пациентов, n	Средний возраст, годы	Уровень ОХС, мг/дл	Уровень ТГ, мг/дл	Уровень глюкозы, ммоль/л
Группа I – пациенты, не перенесшие ни одного ОКС за исследуемый период времени	41	52,2±8,1	164,8±12,1	89,1±5,8	4,8±0,6
Группа II – пациенты, перенесшие 1 ОКС за исследуемый промежуток времени	19	56,1±5,3	172,1±9,7	94,1±9,1	4,5±0,1
Группа III – пациенты, перенесшие 2 ОКС за исследуемый промежуток времени	10	58,8±6,3	166,4±5,9	79,6±15,3	4,0±0,7
Группа IV – пациенты, перенесшие 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени	12	64,3±5,7	169,3±12,8	86,5±9,5	4,6±0,8

Примечание: за ОКС понимали ИМ и нестабильную стенокардию.

ты/день. Пациенты всех изучаемых групп были сопоставимы по возрасту, гликемии, содержанию ОХС и ТГ (таблица 2).

Имело место повышение вязкости крови практически на всех исследуемых скоростях сдвига с увеличением числа перенесенных ОКС за исследуемый промежуток времени (рисунок 1), достигающее уровня статистической достоверности на низких скоростях сдвига – 20, 10 и 5 Гц, соответственно ($p=0,042$; $p=0,03$ и $p=0,029$).

Важным фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов [6] и лейкоцитов [7]. Были установлены сильные корреляционные связи между вязкостью цельной крови и количеством эритроцитов и лейкоцитов, $Ht - r=0,71, 0,82$ и

0,69 ($p=0,001, 0,002$ и $0,024$). В связи с этим были использованы параметры количества эритроцитов, лейкоцитов и Ht для построения регрессионной модели кажущейся вязкости цельной крови. Чувствительность используемой модели была повышена введением в нее основных биохимических параметров: уровня глюкозы крови, ОХС и ТГ, креатинина. Справедливость модели оценивали методом «остатков» [4]. В конечном варианте наибольшая разница между прогнозируемым и реальным значениями (максимальный остаток) по модулю составила 0,2 сПз, что доказывает высокую точность разработанной модели.

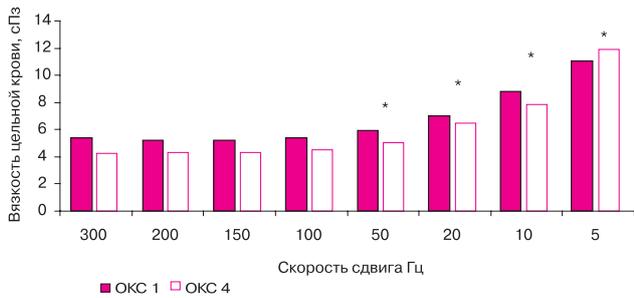
Расчетные параметры кажущейся вязкости цельной крови с использованием разработанной модели использовались для оценки

Таблица 2

Лекарственная терапия у больных, включенных в исследование

Препараты	Группа I (n=41)	Группа II (n=19)	Группа III (n=10)	Группа IV (n=12)
β-адреноблокаторы:				
Метопролол	36	11	9	9
Бетаксолол	2	2	0	1
Карведилол	1	2	0	1
Пропранолол	2	4	1	2
Антиагреганты:				
Аспирин	39	19	9	12
Тиенопиридины	1	0	0	0
Блокаторы Пв/Ша рецепторов тромбоцитов				
Курантил	0	0	1	0
Нитраты по показаниям	35	16	10	12
ИАПФ:				
Эналаприл	17	3	2	5
Квинаприл	2	1	1	0
Фозиноприл	2	0	0	0
Периндоприл	2	1	0	1
Липид-снижающая терапия:				
Симвастатин	1	2	2	1
Аторвастатин	1	0	0	0

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.



Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 1 Сопоставление вязкости цельной крови пациентов с ИБС, не перенесших ни одного ОКС за исследуемый период (ОКС 1) и пациентов, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый период (ОКС 4).

динамики гемореологической системы и составили основу модели состояния гемореологической системы в динамике у больных ИБС. Гемореологическая система отвечает всем требованиям, предъявляемым к биофизическим системам. Это позволило применить описанный выше метод построения фрагментов фазовых портретов в многомерном пространстве для оценки ее состояния и для построения долгосрочного прогноза.

Выявлена практически тождественная динамика вязкости цельной крови на скоростях сдвига 200 и 20 Гц, что позволило, учитывая данные проверки статистических гипотез, остановиться только на параметре вязкости цельной крови на скорости сдвига 20 Гц.

Для количественной оценки частоты и поводов пребывания больного в стационаре рассчитывался «индекс госпитализации», отражающий соотношение количества случаев стационарного лечения к числу пациентов в группе, выраженное в %, а также доля госпитализаций по экстренным показаниям от общего числа случаев лечения пациента в стационарных условиях. Обращало на себя внимание совпадение нарастания вязкости с положительной скоростью и увеличением числа госпитализаций по поводу ОКС (рисунок 2), т. е. рост вязкости крови с положительной скоростью у пациентов может быть чувствительным предиктором ОКС.

Анализ фрагментов фазового портрета позволил выявить ряд общих и отличительных черт поведения гемореологической системы в указанных группах. В целом, у больных всех исследуемых групп отмечалась тенденция к дестабилизации гемореологической системы по всем изученным параметрам. Однако у пациентов, не претерпевших за время наблюдения ни одного ОКС, в течение

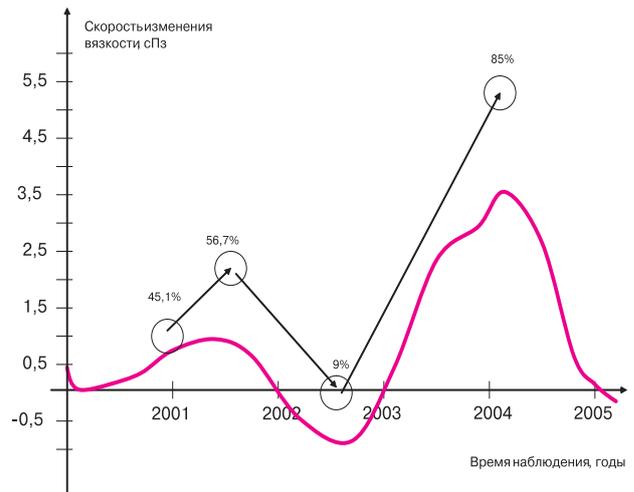


Рис. 2 Сопоставление скорости изменения вязкости цельной крови у больных ИБС, перенесших 2 ОКС за исследуемый период, и доли госпитализаций по поводу ОКС среди всех госпитализаций.

первых 3 лет наблюдения гемореологическая система находилась в относительно стабильном положении. Тогда как у пациентов, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени, на начальной этапе наблюдения состояние гемореологической системы было крайне неустойчивым.

Обсуждение

Рост касательных напряжений, действующих на эндотелиальный слой сосудистой стенки, ведет к механическому повреждению эндотелия и к его функциональной несостоятельности. Напряжение сдвига на сосудистой стенке непосредственно зависит от вязкости цельной крови и влияет на нее. Таким образом, повышение кажущейся вязкости крови у пациентов с ИБС может привести к изменению массообмена между кровью и сосудистой стенкой с последующим усилением тромбоцит- и моноцит-эндотелиального взаимодействия. Последнее обстоятельство не только ускоряет атерогенез, но и снижает тромборезистентность сосудистой стенки. Как исход описанных изменений было обнаружено достоверное повышение риска развития ОКС у больных ИБС с высокими значениями вязкости цельной крови.

Нарушения в системе гемореологии создают благоприятную ситуацию для активации свертывающего звена системы гемостаза. При стенозирующем коронарном атеросклерозе создаются условия для деформационного стресса эритроцитов [8], которые являются од-

ним из основных депо аденозиндифосфата (АДФ) – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Повышенная агрегационная активность эритроцитов способна нарушать физиологическую функцию эндотелия и, в частности, его тромборезистентность [9]. Локальный воспалительный процесс как один из механизмов дестабилизации существующей атеросклеротической бляшки [10] проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые способны интенсифицировать синтез фибриногена [11], повышающего вязкость цельной крови [12]; одновременно он служит агрегантом для эритроцитов [13], участвует в агрегации тромбоцитов, центрального компонента механизмов свертывания крови [14].

Организм представляет собой систему с высоким уровнем самоорганизации, направленной на поддержание постоянства внутренней среды [15]. Динамика состояния гемореологической системы отражает «запас прочности» организма, позволяющий противостоять патологическим воздействиям и неблагоприятным факторам окружающей среды. Скоростные характеристики гемореологической системы являются чувствительными параметрами для определения прогноза состояния гемореологической системы, а, следовательно, и стратификации риска ОКС у конкретного пациента.

Определение координат особых точек, соответствующих устойчивому или неустойчивому фокусам при анализе фрагментов фазовых портретов, позволяет не только оценить биофизические характеристики исследуемой системы, но и построить прогноз ее дальнейшего «поведения». У обследованных пациентов гемореологическая система находится в неустойчивом положении, что можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. Однако, скорость «разрушения» системы различна у больных, не перенесших ни одного ОКС и пациентов, претерпевших 3 и более ОКС, что и определяет прогноз и тактику ведения пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о

важнейшей роли гемореологии в патогенезе прогрессирования ИБС. Изучение биофизических параметров гемореологической системы позволит прогнозировать риск развития ОКС и осуществлять дифференцированное ведение больных ИБС. Проведенное исследование позволяет оценивать состояние гемореологической системы как прогностический признак течения ИБС, который можно использовать для стратификации риска обострений заболевания.

Таким образом, в группу больных ИБС с высоким риском ОКС следует включать пациентов, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига $5 \text{ Гц} > 8,4 \text{ сПз}$; выявлена положительная по знаку скорость изменения вязкости цельной крови. У таких больных требуется интенсификация и / или модификация проводимой терапии с последующим контролем состояния гемореологической системы каждые 3 месяца.

К группе пациентов с умеренным риском развития ОКС по результатам исследования гемореологической системы относятся больные, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига 5 Гц находится в диапазоне $7,20-8,39 \text{ сПз}$ (нестабильное состояние гемореологической системы). Такие больные нуждаются в динамическом наблюдении с контрольным исследованием состояния гемореологической системы через 6 месяцев, по результатам которого возможно их распределение в группу высокого или низкого риска развития ОКС.

К пациентам ИБС с низким риском развития ОКС согласно состоянию гемореологической системы относятся больные, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига составляет $5 \text{ Гц} < 7,2 \text{ сПз}$; отмечена отрицательная скорость изменения вязкости цельной крови и / или стабильное состояние системы гемореологии. В данной группе больных на фоне продолжения проводимой терапии контрольное исследование состояния гемореологической системы может быть проведено через 1 год.

Литература

1. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2000; 3: 5-12.
2. Bing RJ, Hellberg K. Coronary Blood Flow in Relation to Angina Pectoris. *Circulation* 1972; 46: 1146-54.
3. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. Москва 1997; 56-9.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва «Медиа Сфера» 2006; 305 с.
5. Денисова Т.П., Головачева Т.В., Брук С.Б. и др. Биофизические аспекты системы гемостаза при инфаркте миокарда. Саратов: Изд-во СМУ 2003; 160 с.
6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. Москва «Медицина» 1982; 272 с.
7. Sutton DW, Schmid-Schonbein GW. Elevation of organ resistance due to leukocyte perfusion. *Am J Physiol* 1992; 262: H1646-50.
8. Санников А.Г., Бродер И.А., Сторожок С.А. Влияние модификаций экстрацеллюлярной среды различными концентрациями CaCl₂ на механические свойства мембраны и метаболизм эритроцитов. *Науч вестн Тюмен ГУ* 2000; 2: 64-75.
9. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Zhang SNY, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *PNAS* 2004; 101: 14871-6.
10. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, et al. Fatality of Future Coronary Events Is Related to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004; 110: 27-31.
11. Fuller GM, Otto JM, Wolowsky BM, et al. The effects of hepatocyte stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocytes biolayers. *J Cell Biol* 1985; 101: 1481-6.
12. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 870-5.
13. Chen S, Gavish B, Zhang S, et al. Monitoring of erythrocyte aggregate morphology under flow by computerized image analysis. *Biorheology* 1995; 32: 487-96.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
15. Волькенштейн М.В. Биофизика. Москва «Наука» 1988; 591 с.

Поступила 13/04-2006
Принята к печати 03/10-2006