

УДК 616.12-008.331.1

## ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>Кручинина М.В., <sup>1</sup>Абдуллаева П.А., <sup>1</sup>Громов А.А., <sup>1</sup>Баум В.А., <sup>2</sup>Генералов В.М.,  
<sup>2</sup>Генералов К.В., <sup>3</sup>Кручинин В.Н., <sup>3</sup>Рыхлицкий С.В.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: office@iimed.ru;

<sup>2</sup>ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, пос. Кольцово, Новосибирская область, e-mail: vector@vector.nsc.ru;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: ifp@isp.nsc.ru

Представлены возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений у больных с артериальной гипертензией (АГ), основанной на исследовании параметров гемостаза, клеток красной крови с использованием диэлектрофореза. У пациентов с АГ увеличение риска венозных тромбозомболических осложнений ассоциировано с ускорением лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышением уровня фибриногена и снижением активности XIIa-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений. Наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (дифференцировка умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов (Er), как поляризуемость на высокой частоте 10<sup>6</sup> Гц (AUC = 0,750), скорость движения к электродам (AUC = 0,746), уровень деформации при 5x10<sup>5</sup> Гц (AUC = 0,733), электрическая проводимость (AUC = 0,730), показатель вязкости (обобщенный, AUC = 0,729), индекс эритроцитарной агрегации (AUC = 0,716), градации по степени деформации на всех частотах (AUC 0,716), показатель жесткости (обобщенный, AUC = 0,714), деформации амплитуда при 10<sup>6</sup> Гц (AUC = 0,711), емкость клеток (AUC 0,693). Показатель специфичности для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3%, чувствительности – 84,1–98,6%.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гемореологические нарушения, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, гемостаз, лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, гемолизат-агрегационный тест, риск тромбозов

## THE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF HEMORHEOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>Kruchinina M.V., <sup>1</sup>Abdullaeva P.A., <sup>1</sup>Gromov A.A., <sup>1</sup>Baum V.A., <sup>2</sup>Generalov V.M.,  
<sup>2</sup>Generalov K.V., <sup>3</sup>Kruchinin V.N., <sup>3</sup>Rykhlytskiy S.V.

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: office@iimed.ru;

<sup>2</sup>Federal Budgetary Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Koltsovo, Novosibirsk region, e-mail: vector@vector.nsc.ru;

<sup>3</sup>Rzhanov Institute of Semiconductor Physics Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, e-mail: ifp@isp.nsc.ru

The possibilities of assessing the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension, based on the study of parameters: hemostasis, erythrocytes (by dielectrophoresis). In patients with hypertension, as the risk of venous thromboembolic complications increased, acceleration of leukocyte-platelet aggregation, increased fibrinogen level and decreased activity of XII-dependent fibrinolysis, which creates prerequisites for rheological disturbances, were revealed. The most accurate prediction of result according to severity of hemorheological disorders (differentiation moderate and expressed disorders from the lungs) is provided by such indicators of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes, as the polarizability of red blood cells at a frequency of 106 Hz (AUC = 0,750 in), the speed of movement of cells to the electrodes (AUC = 0,746), deformation degree at a frequency of 5x10<sup>5</sup> Hz (AUC = 0,733), conductivity cell (AUC = 0,730), the generalized viscosity (AUC = 0,729), the index of aggregation of erythrocytes (AUC = 0,716), graduation according to the degree of strain at all frequencies (AUC = 0,716), generalized stiffness (AUC = 0,714), the deformation amplitude at frequency of 106 Hz (AUC = 0,711), the capacity of the cells (AUC = 0,693). The measure of specificity for different indices of erythrocytes is 75,4–99,3% and a sensitivity of 84,1–98,6%.

**Keywords:** arterial hypertension, hemorheological disorders, electrical, viscoelastic parameters of red blood cells, hemostasis, leukocyte-platelet aggregation, hemolysis-aggregation test, the risk of thrombosis

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 20–30% взрослого населения, являясь очень распространённой кардио-

васкулярной патологией, особенно у лиц старше 65 лет, достигая при этом 50–65%. Будучи основной причиной сердечно-со-

судистых расстройств, АГ в значительной степени обуславливают структуру общей заболеваемости и смертности населения.

Доказано участие многих факторов в механизме увеличения артериального давления (АД) и развития АГ [1–3], в том числе увеличение общего периферического сопротивления, вызванное как гипертономусом микрососудов, так и вязкостным сопротивлением потока крови [2, 4]. Известны нарушения гемореологии у больных с длительным стажем АГ, которые проявлялись в увеличении вязкости крови, нарастании агрегации клеток красной крови и снижении их способности к деформации [2, 4]. К настоящему времени достоверно не установлено, какой из гемореологических факторов – вязкость плазмы, содержание эритроцитов, их агрегация, деформируемость – следует считать основным в изменении параметров вязкости крови. Проведенные исследования демонстрировали влияние современных антигипертензивных средств на реологические характеристики крови больных АГ: положительный эффект антагонистов кальция [4], бета-адреноблокаторов [5, 6], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [7].

Представляет интерес вопрос о возможной ассоциации нарушений гемореологии с факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск. В настоящее время наиболее адекватной моделью прогнозирования вероятности появления и развития тромбоза является шкала, предложенная Йозефом Каприни (Joseph Caprini) [8]. Она доказана ретроспективными регистровыми исследованиями более чем на 16 тысяч больных сосудистого, урологического, общехирургического, оториноларингологического профилей. В данных работах выявлена четкая ассоциация между количеством баллов и частотой выявления венозных тромбозов.

Для проверки гипотезы о связи повышения АД и реологических механизмов весьма актуально изучение динамики нарушений гемореологии у пациентов с АГ на фоне эффективного снижения АД.

Цель работы: исследовать возможность оценки степени тяжести гемореологических нарушений у лиц, страдающих арте-

риальной гипертензией с использованием параметров гемостаза, электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов.

### Материалы и методы исследования

В условиях клинико-диагностического отделения НИИТПМ – филиала ИЦиГа СО РАН обследованы лица в количестве 203 (25–70 лет, (средний возраст  $57,4 \pm 0,8$  лет, женщины (134) и мужчины (69)). Обследуемые, в зависимости от степени заболевания, представлены 2-мя группами.

Группа сравнения (1 группа) включала 47 больных мужчин (12) и женщин (35) ( $50,2 \pm 1,9$  лет), не имеющих артериальной гипертонии, они госпитализированы вследствие иных причин. Условиями включения в группу контроля – артериальное давление (плечевая артерия) ниже 140/90 мм рт. ст. при отсутствии кардиоваскулярной патологии и других заболеваний, оказывающих негативное влияние на сердце и сосуды.

Вторую группу составили 156 пациентов с артериальной гипертонией (АГ, стадии I–II,  $59,4 \pm 0,8$  лет), мужчины (57) и женщины (99) со средней продолжительностью АГ  $10,2 \pm 2,6$  года. Установление диагноза произведено в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр) [9] на основании комплекса исследований, включая клиническое, биохимическое, инструментальное, ультразвуковое. Критерии включения: 1. Мужчины и женщины 25–70 лет с АГ I–II стадии. 2. Подписание документа об участии в исследовании (информированное согласие). Исключающими факторами выбраны: 1. Не соответствие возраста (менее 25 или более 70 лет). 2. Верификация декомпенсации кардиоваскулярной, пищеварительной, дыхательной систем, осложнений данных патологий. 3. Отсутствие подписанного документа (информированное согласие).

Всем обследуемым при поступлении была проведена оценка индивидуального риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) по J. Caprini с поправкой на то, что пациенты являются больными терапевтического профиля (табл. 1). В зависимости от риска развития тромбозов были сформированы три подгруппы пациентов – с низким риском (по шкале Caprini количество баллов < или = единице –  $n = 69$ ), с умеренным риском (число баллов в тесте на ВТЭО равно 2 –  $n = 85$ ) и с высоким риском (количество баллов в тесте на риск развития ВТЭО более 3 –  $n = 49$ ). При проведении теста выявлено, что пациенты группы сравнения имели низкий риск развития ВТЭО (количество баллов не превышало 0–1).

Выполнение обследования одобрено заседанием Комитета биомедицинской этики НИИТПМ от 15.01.2017).

Таблица 1

Результаты шкалы оценки индивидуального риска развития ВТЭО по J. Caprini

Группы обследуемых	1 subgroup Risk low 69 чел.		2 subgroup Risk medium 85 чел.	3 subgroup Risk high 49 чел.		
	0	1	2	3	4	5
Баллы по риску развития ВТЭО						
Количество обследуемых (чел.)	48	21	85	31	14	4

Пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Среди параметров системы гемостаза исследованы гемолизат-агрегационный тест, лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, определены уровни протромбинового индекса, фибриногена, РКФМ-растворимых комплексов мономеров фибрина и других показателей стандартными методами.

Для исследования электрических, вязкоупругих характеристик клеток красной крови использовался диэлектрофорез в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) (взвеси эритроцитов получены из цельной венозной крови). Методика приготовления проб и проведения исследований подробно представлена в монографии [10]. Комплекс специальных программ CELLFIND использован для модельного расчета данных. Отклонение в воспроизводимости составило 7–12%.

Программа SPSS ver. 17 использована для статистической обработки полученных результатов. Количественно распределение признаков проводилось по методу Колмогорова – Смирнова. Если распределение соответствовало нормальному закону, определялось  $M$  – среднее значение и  $m$  – стандартная ошибка среднего с оценкой достоверности различия параметров по критериям Стьюдента, Пирсона. При отклонении от нормального распределения значимость различий определяли с помощью критериев непараметрических – хи-квадрат, Манна – Уитни (U-критерий), Колмогорова – Смирнова. Величина нулевой гипотезы ( $p$ , ее критический уровень значимости) выбирался 0,05. ROC-анализ с построением характеристических кривых использовался в оценке степени значимости параметров эритроцитов, гемостаза и для диагностики гемореологических нарушений и оценки риска их развития у пациентов с артериальной гипертонией.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### *Параметры гемостаза у пациентов с АГ с различным риском ВТЭО*

Среди пациентов с АГ с умеренной и выраженной тяжестью гемореологических нарушений (риском развития ВТЭО) преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, ассоциированного с признаками диффузных заболеваний печени, нарушениями обмена пуринов, функции почек, признаками воспалительного процесса различной активности; большая часть пациентов имела факторы, предрасполагающие к развитию ВТЭО.

Группы обследуемых с различным риском развития ВТЭО проанализированы по основным параметрам гемостаза (табл. 2).

Анализ обследуемых групп (пациентов с АГ и группы сравнения), отличных по риску развития ВТЭО, показал их сопоставимость по полу и возрасту. При исследовании параметров общего анализа крови у пациентов различных подгрупп отмечено увеличение количества эритроцитов по мере нарастания риска ВТЭО (с достоверным отличием между группами с низким и высоким риском) при одновременном снижении среднего содержания гемоглобина в эритроците, величины цве-

тового показателя (ЦП), среднего корпускулярного объема эритроцитов и уменьшении относительной ширины распределения эритроцитов по объему ( $p = 0,001–0,025$ ). Длительность кровотечения у лиц с высоким риском ВТЭО оказалась несколько короче, хотя уровня достоверности данные показатели не достигали. Уровень тромбоцитов был достоверно ниже в группе умеренного риска ВТЭО по сравнению с низким ( $p = 0,049$ ), что, вероятно, связано с повышенным потреблением клеток в условиях активации клеточного гемостаза (количество тромбоцитов находилось в пределах референтных границ).

Исследование показателей гемостаза выявило ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации в подгруппах по мере нарастания риска ВТЭО, в группах с низким и высоким риском, с низким и умеренным риском эти различия достоверны ( $p = 0,02–0,05$ ). Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация является отражением суммарного ответа клеток крови, ускорение ее подтверждает наличие клинически значимого риска развития ВТЭО [11]. Достоверные отличия в группах с низким и высоким риском также выявлены в увеличении уровня фибриногена и замедлении Хагеман-зависимого фибринолиза ( $p = 0,048, 0,05$ ).

Большинство показателей гемостаза демонстрировали тенденции к активации, но достоверных различий в подгруппах не достигали: агрегация тромбоцитов, длительность кровотечения, свертывающая активность по внешнему и внутреннему механизму свертывания, активность антитромбина III, в том числе уровень растворимого комплекса фибрин-мономера, являющийся непосредственным показателем тромбообразования [12, 13]. Уровень волчаночного антикоагулянта оказался достоверно выше в подгруппе высокого риска ВТЭО по сравнению с низким ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, показатели гемостаза отражали тенденцию к активации, но достоверные различия отмечены лишь в активности лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, показателях фибриногена, Хагеман-зависимого фибринолиза и волчаночного антикоагулянта, что создает предпосылки для развития внутрисосудистых нарушений, но не выявляет определяющих звеньев риска тромбообразования.

#### *Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов у пациентов с артериальной гипертонией с различным риском ВТЭО*

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в подгруппах позволило выявить различия по степени гемореологических нарушений (табл. 3).

Таблица 2

Параметры гемостаза в группах больных, различных по риску развития ВТЭО (M ± m)

Показатели	1 subgroup Risk low 69 чел.	2 subgroup Risk medium 85 чел.	3 subgroup Risk high 49 чел.	p =
1	2	3	4	5
Возраст в годах	57,0 ± 1,47	63,9 ± 0,99	58,7 ± 1,63	P <sub>1-2</sub> 0,102 P <sub>1-3</sub> 0,34 P <sub>2-3</sub> 0,205
ЧСС (уд/мин)	67,1 ± 2,35	66,6 ± 2,64	73,2 ± 1,68	P <sub>1-2</sub> 0,896 P <sub>1-3</sub> 0,035 P <sub>2-3</sub> 0,038
Нарушения ритма сердца (%)	18,2	23,1	37,5	P <sub>1-2</sub> 0,732 P <sub>1-3</sub> 0,01 P <sub>2-3</sub> 0,03
Пол (%)	Ж – 65,4 М – 34,6	Ж – 68,3 М – 31,7	Ж – 63,8 М – 36,2	P <sub>1-2</sub> 0,282 P <sub>1-3</sub> 0,128 P <sub>2-3</sub> 0,266
Активность свертывающая (МА, максимум)%	99,26 ± 0,47	101,22 ± 0,62	104,73 ± 0,58	P <sub>1-2</sub> 0,128 P <sub>1-3</sub> 0,074 P <sub>2-3</sub> 0,393
Инактивации тромбина индекс (ИИТ)	1,89 ± 0,18	2,02 ± 0,06	2,46 ± 0,04	P <sub>1-2</sub> 0,158 P <sub>1-3</sub> 0,08 P <sub>2-3</sub> 0,224
Индекс (протромбиновый), %	98,83 ± 1,14	102,12 ± 1,27	107,5 ± 1,62	P <sub>1-2</sub> 0,35 P <sub>1-3</sub> 0,063 P <sub>2-3</sub> 0,142
Нормализованное отношение (международное, МНО)	1,03 ± 0,018	0,97 ± 0,011	0,95 ± 0,013	P <sub>1-2</sub> 0,285 P <sub>1-3</sub> 0,071 P <sub>2-3</sub> 0,241
Растворимые комплексы моно- меров фибрина (РКМФ), г/л	0,073 ± 0,003	0,102 ± 0,021	0,124 ± 0,025	P <sub>1-2</sub> 0,078 P <sub>1-3</sub> 0,065 P <sub>2-3</sub> 0,084
Фибринолиз (Хагеман-зависи- мый) (ФХЗ), мин.	11,73 ± 0,9	15,38 ± 1,18	20,81 ± 2,69	P <sub>1-2</sub> 0,072 P <sub>1-3</sub> 0,050 P <sub>2-3</sub> 0,069
Фибриноген, г/л	3,31 ± 0,09	4,42 ± 0,12	5,27 ± 0,16	P <sub>1-2</sub> 0,291 P <sub>1-3</sub> 0,048 P <sub>2-3</sub> 0,210
Антитромбин III, %	116,4 ± 2,47	104,35 ± 3,62	101,9 ± 2,61	P <sub>1-2</sub> 0,336 P <sub>1-3</sub> 0,125 P <sub>2-3</sub> 0,450
Антикоагулянт волчаночный, у.е.	0,98 ± 0,02	1,04 ± 0,012	1,11 ± 0,01	P <sub>1-2</sub> 0,184 P <sub>1-3</sub> 0,050 P <sub>2-3</sub> 0,084
Эритроциты (количество, ×10 <sup>12</sup> /л)	4,53 ± 0,068	4,64 ± 0,048	4,74 ± 0,06	P <sub>1-2</sub> 0,182 P <sub>1-3</sub> 0,024 P <sub>2-3</sub> 0,190
Гемоглобин (уровень, г/л)	138,62 ± 1,88	139,54 ± 1,48	141,45 ± 2,0	P <sub>1-2</sub> 0,698 P <sub>1-3</sub> 0,306 P <sub>2-3</sub> 0,443
Показатель цветовой (ЦП)	0,93 ± 0,005	0,906 ± 0,007	0,905 ± 0,008	P <sub>1-2</sub> 0,009 P <sub>1-3</sub> 0,008 P <sub>2-3</sub> 0,907
Скорость осадения (эритроциты, СОЭ, мм/ч)	14,71 ± 1,31	15,72 ± 0,97	16,06 ± 1,29	P <sub>1-2</sub> 0,531 P <sub>1-3</sub> 0,465 P <sub>2-3</sub> 0,832

Окончание табл. 2				
1	2	3	4	5
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$217,56 \pm 5,51$	$203,17 \pm 4,77$	$210,96 \pm 5,48$	$P_{1-2} 0,049$ $P_{1-3} 0,396$ $P_{2-3} 0,287$
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$6,04 \pm 0,18$	$6,22 \pm 0,2$	$6,21 \pm 0,2$	$P_{1-2} 0,495$ $P_{1-3} 0,530$ $P_{2-3} 0,969$
Продолжительность кровотечения (мин)	$2,13 \pm 0,13$	$2,07 \pm 0,09$	$1,91 \pm 0,06$	$P_{1-2} 0,676$ $P_{1-3} 0,091$ $P_{2-3} 0,183$
Свертывания скорость (мин)	$4,64 \pm 0,13$	$4,63 \pm 0,11$	$4,69 \pm 0,25$	$P_{1-2} 0,968$ $P_{1-3} 0,845$ $P_{2-3} 0,803$
Гематокрит (%)	$42,26 \pm 0,54$	$42,78 \pm 0,45$	$43,31 \pm 0,59$	$P_{1-2} 0,466$ $P_{1-3} 0,199$ $P_{2-3} 0,479$
Эритроцита средний корпускулярный объем (MCV, fl)	$94,52 \pm 0,62$	$92,66 \pm 0,54$	$91,36 \pm 0,71$	$P_{1-2} 0,025$ $P_{1-3} 0,001$ $P_{2-3} 0,149$
Содержание гемоглобина в Eг (MCH, пг)	$30,84 \pm 0,29$	$30,14 \pm 0,27$	$29,84 \pm 0,31$	$P_{1-2} 0,086$ $P_{1-3} 0,021$ $P_{2-3} 0,479$
Концентрация гемоглобина в крови (MCHC, г/л)	$326,71 \pm 2,28$	$325,62 \pm 1,88$	$326,1 \pm 2,0$	$P_{1-2} 0,711$ $P_{1-3} 0,841$ $P_{2-3} 0,863$
Распределение эритроцитов по объему (ширина, RDW-CV, %)	$14,04 \pm 0,087$	$14,25 \pm 0,11$	$14,26 \pm 0,102$	$P_{1-2} 0,147$ $P_{1-3} 0,102$ $P_{2-3} 0,962$
Распределение эритроцитов по объему (ширина, RDW-SD, fl)	$51,33 \pm 0,56$	$50,44 \pm 0,24$	$49,6 \pm 0,42$	$P_{1-2} 0,126$ $P_{1-3} 0,016$ $P_{2-3} 0,068$

Анализ параметров эритроцитов выявил достоверное повышение сфероцитарных форм при снижении дискоцитарных в подгруппах по мере нарастания риска ВТЭО ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с высоким риском ВТЭО отмечен меньший диаметр клеток с измененной бугристой поверхностью, с более низким поверхностным зарядом (что отражают достоверно сниженные уровень дипольного момента, скорость движения эритроцитов к электродам ( $p < 0,0001$ )). По мере нарастания риска ВТЭО клетки демонстрировали снижение деформируемости на высоких частотах на фоне увеличения суммарных параметров вязкости и жесткости ( $p < 0,0001-0,001$ ). Снижение уровня емкости мембран в сочетании с нарастанием электропроводности, смещением положения равновесной частоты в высокочастотный диапазон от подгруппы с низким к группе с высоким риском ВТЭО свидетельствуют о наличии выраженных изменений структуры мембран эритроцитов [10]. Более «жесткие» эритроциты у пациентов с повышенным риском тромбозов отличались достоверно

более низкими уровнями поляризуемости клеток, которая отражает их резистентность ( $p < 0,0001-0,002$ ). Эти клетки оказались более склонны к гемолизу на различных частотах (хотя уровня достоверности различий между группами эти параметры не достигли), образованию агрегатов ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, в подгруппах пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО отмечено преобладание эритроцитов с низким уровнем деформации, поверхностного заряда, склонных к деструкции и к образованию агрегатов, что создает предпосылки для развития микроциркуляторных нарушений.

*Анализ параметров эритроцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических сдвигов у больных с артериальной гипертензией*

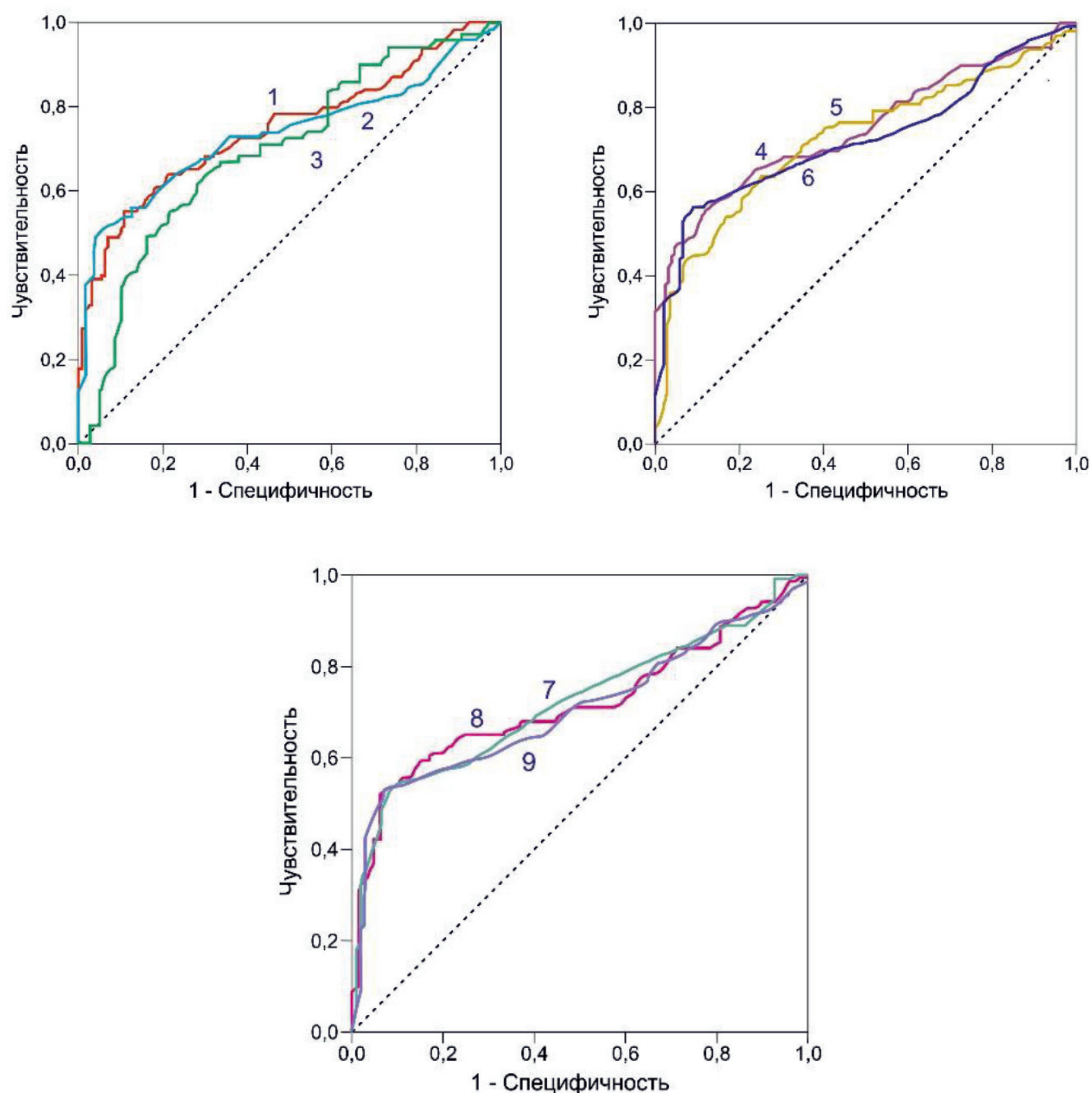
У пациентов с артериальной гипертензией проанализированы показатели эритроцитов с точки зрения установления степени тяжести гемореологических нарушений с помощью построения ROC кривых, табл. 4, результаты выглядят в соответствии с рисунком.

**Таблица 3**  
 Электрические, вязкоупругие параметры клеток красной крови у пациентов с артериальной гипертонией с разной степенью риска гемореологических нарушений ( $M \pm m$ )

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	1 1 группа Риск низкий 69 чел.	2 2 группа Риск средний 85 чел.	3 3 группа Риск высокий 49 чел.	p =
Диаметр $E_r$ , [мкм]	7,49 ± 0,01	7,47 ± 0,008	7,42 ± 0,009	$P_{1-2}$ 0,028 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,0001
Амплитуда деформации $E_d$ на частоте $10^6$ Гц, [М]	(7,20 ± 0,17) · 10 <sup>-6</sup>	(6,21 ± 0,08) · 10 <sup>-6</sup>	(5,71 ± 0,08) · 10 <sup>-6</sup>	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,0001
Степень деформации $E_d$ на частоте $5 \times 10^5$ Гц (%)	61,7 ± 3,11	43,6 ± 1,64	34,48 ± 1,56	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,0001
Показатель жесткости $E_d$ обобщенный, [Н/м]	(7,5 ± 0,26) · 10 <sup>-6</sup>	(9,19 ± 0,13) · 10 <sup>-6</sup>	(9,73 ± 0,09) · 10 <sup>-6</sup>	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,001
Показатель вязкости $E_d$ обобщенный, [Па·с]	0,61 ± 0,014	0,71 ± 0,007	0,75 ± 0,005	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,0001
Электропроводность $E_d$ клеток, [См/м]	(6,09 ± 0,2) · 10 <sup>-5</sup>	(7,06 ± 0,15) · 10 <sup>-5</sup>	(7,88 ± 0,21) · 10 <sup>-5</sup>	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,02
Емкость $E_d$ клеток, [Ф]	(5,56 ± 0,28) · 10 <sup>-14</sup>	(4,29 ± 0,28) · 10 <sup>-14</sup>	(3,21 ± 0,33) · 10 <sup>-14</sup>	$P_{1-2}$ 0,002 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,016
Скорость движения $E_d$ , [мкм/с]	6,04 ± 0,23	4,61 ± 0,013	3,95 ± 0,16	$P_{1-2}$ 0,0001 $P_{1-3}$ 0,0001 $P_{2-3}$ 0,002
Положение равновесной частоты, [Гц]	(7,8 ± 1,1) · 10 <sup>5</sup>	(10,6 ± 1,4) · 10 <sup>5</sup>	(14,5 ± 2,5) · 10 <sup>5</sup>	$P_{1-2}$ 0,12 $P_{1-3}$ 0,008 $P_{2-3}$ 0,145

Окончание табл. 3				
1	2	3	4	5
Дипольный момент, [Клм]	$11,2 \cdot 10^{22} \pm 0,21 \cdot 10^{22}$	$8,74 \cdot 10^{22} \pm 0,33 \cdot 10^{22}$	$5,27 \cdot 10^{22} \pm 0,42 \cdot 10^{22}$	$P_{1-2} 0,001$ $P_{1-3} 0,001$ $P_{2-3} 0,001$
Доля форм эритроцитов (%) сфероциты дискоциты	19 50	28 57	32 17	$P_{1-2} 0,470$ $P_{1-3} 0,0001$ $P_{2-3} 0,0001$
Количество пациентов с различным уровнем деформации Eг, (чел.): Уровень деформации эритроцитов: низкий (<1/2N) средний (>1/2Ni <2/3N) умеренно сниженный (>2/3N и <N) высокий (~N)	11 15 12 31	10 50 19 6	23 18 8 0	$P_{1-2} 0,0001$ $P_{1-3} 0,0001$ $P_{2-3} 0,0001$
Eг поляризуемость при $10^6$ Гц [ $\mu^3$ ] ( $\times 10^{-15}$ )	$0,541 \pm 0,016$	$0,462 \pm 0,004$	$0,440 \pm 0,004$	$P_{1-2} 0,0001$ $P_{1-3} 0,0001$ $P_{2-3} 0,002$
Eг индекс деструкции на $10^6$ Гц (%)	$2,36 \pm 0,9$	$2,45 \pm 0,21$	$3,1 \pm 0,2$	$P_{1-2} 0,927$ $P_{1-3} 0,464$ $P_{2-3} 0,107$
Eг индекс деструкции на $5 \times 10^5$ Гц (%)	$2,64 \pm 0,16$	$3,89 \pm 0,73$	$4,58 \pm 1,28$	$P_{1-2} 0,136$ $P_{1-3} 0,177$ $P_{2-3} 0,651$
Eг индекс деструкции на $10^5$ Гц (%)	$2,77 \pm 0,84$	$2,78 \pm 0,56$	$3,74 \pm 1,36$	$P_{1-2} 0,720$ $P_{1-3} 0,562$ $P_{2-3} 0,531$
Eг индекс деструкции на $5 \times 10^4$ Гц (%)	$3,34 \pm 1,09$	$3,82 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,21$	$P_{1-2} 0,771$ $P_{1-3} 0,506$ $P_{2-3} 0,67$
Eг индекс агрегации, усл. ед.	$0,59 \pm 0,006$	$0,63 \pm 0,004$	$0,65 \pm 0,005$	$P_{1-2} 0,0001$ $P_{1-3} 0,0001$ $P_{2-3} 0,13$

Примечание: расчет значений дипольного момента проведен при напряженности переменного электрического поля  $8,85 \cdot 10^{12}$  Ф/м.



*ТЭО, тяжести гемореологических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. Параметры эритроцитов: 1 – поляризуемость при  $10^6$  Гц ( $AUC = 0,750$ ), 2 – степень деформации при  $5 \times 10^5$  Гц ( $AUC = 0,733$ ), 3 – емкость клеток ( $AUC = 0,693$ ), 4 – скорость движения к электродам ( $AUC = 0,746$ ), 5 – электропроводность ( $AUC = 0,730$ ), 6 – показатель вязкости (обобщенный) ( $AUC = 0,729$ ), 7 – индекс агрегации ( $AUC = 0,716$ ), 8 – показатель жесткости (обобщенный) ( $AUC = 0,714$ ), 9 – амплитуда деформации при  $10^6$  Гц ( $AUC = 0,711$ )*

Анализ выполнен, приняв предположение непараметрическое об определении гипотезы (нулевой): площадь (истинное значение) = 0,5, доверительный интервал (асимптотический) = 95%.

По результатам, представленным в таблице, видно, что более точно прогноз степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, как  $E_p$  поляризуемость при частоте  $10^6$  Гц ( $AUC = 0,750$ ), скорость  $E_p$  движения к электродам

( $AUC = 0,746$ ), степень деформации  $E_p$  при  $5 \times 10^5$  Гц ( $AUC = 0,733$ ), электропроводность  $E_p$  ( $AUC = 0,730$ ),  $E_p$  показатель вязкости (обобщенный) ( $AUC = 0,729$ ), индекс агрегации  $E_p$  ( $AUC = 0,716$ ), градации по степени деформации на всех частотах ( $AUC = 0,716$ ), показатель жесткости  $E_p$  (обобщенный) ( $AUC = 0,714$ ), амплитуда деформации  $E_p$  при  $10^6$  Гц ( $AUC = 0,711$ ), емкость клеток ( $AUC = 0,693$ ). При этом показатель специфичности для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3%, а чувствительности – 84,1–98,6%. Несколько меньше точность определения риска развития ТЭО



по таким параметрам, как диаметр эритроцита (AUC = 0,677), характер поверхности эритроцитов (AUC = 0,618), преобладающая форма эритроцитов (AUC = 0,586), положение равновесной частоты (AUC = 0,543).

**Заключение**

Использование параметров гемостаза, эритроцитов для оценки степени тяжести гемореологических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией позволяет заключить:

- анализ показателей системы гемостаза у пациентов с АГ по мере увеличения риска ВТЭО выявил ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышение уровня фибриногена и снижение активности XIIIa-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений;
- большая часть электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов достовер-

но отличалась у пациентов с АГ с различной тяжестью гемореологических нарушений;

- наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечено такими показателями эритроцитов, как Eг поляризуемость при  $10^6$  Гц (AUC = 0,750), Eг скорость движения к электродам (AUC = 0,746), Eг степень деформируемости при  $5 \times 10^5$  Гц (AUC = 0,733), электропроводность Eг (AUC = 0,730), Eг показатель вязкости (AUC = 0,729), Eг индекс агрегации (AUC = 0,716), градации по степени деформации на всех частотах (AUC = 0,716), Eг показатель жесткости (AUC = 0,714), Eг амплитуда деформации при  $10^6$  Гц (AUC = 0,711), емкость клеток (AUC = 0,693) – показатель специфичности для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3%, а чувствительности – 84,1–98,6%;

**Таблица 4**

Результаты анализа характеристических кривых ROC параметров клеток красной крови у пациентов с артериальной гипертензией по прогнозированию риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений

Показатели эритроцитов	Площадь (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал		Специфичность, (%)	Чувствительность, (%)
				нижняя граница	верхняя граница		
Eг поляризуемость (при $10^6$ Гц), [M <sup>3</sup> ] ( $\times 10^{-15}$ )	0,750	0,039	0,000	0,673	0,827	91,8	98,6
Скорость Eг движения, [мкм/с]	0,746	0,04	0,000	0,668	0,824	87,3	94,2
Степень деформации при $5 \times 10^5$ , [Гц], (%)	0,733	0,042	0,000	0,65	0,816	98,5	98,6
Электропроводность Eг, [См/м]	0,730	0,040	0,000	0,651	0,810	99,3	98,6
Eг показатель вязкости, [Пас]	0,729	0,041	0,000	0,648	0,810	90,3	97,1
Eг индекс агрегации, [усл. ед.]	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	97,0	98,6
Градации по степени деформации на всех частотах	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	75,4	84,1
Eг показатель жесткости, [Н/м]	0,714	0,043	0,000	0,629	0,799	97,8	98,6
Амплитуда деформации на $10^6$ Гц, [м]	0,711	0,043	0,000	0,627	0,795	99,3	98,6
Емкость клеток, [Ф]	0,693	0,039	0,000	0,616	0,771	96,3	98,6
Eг диаметр, [мкм]	0,677	0,046	0,000	0,587	0,766	94,0	94,2
Характер поверхности Eг, [усл. ед.]	0,618	0,041	0,006	0,538	0,698	48,9	72,5
Преобладающая форма Eг, [%]	0,586	0,042	0,044	0,505	0,668	55,2	72,5
Положение равновесной частоты, [Гц]	0,543	0,041	0,311	0,463	0,624	74,6	91,3

– точное дискриминирование степени тяжести реологических нарушений (легкие – умеренные – выраженные) и риска развития ВТЭО (низкий – умеренный – высокий) обеспечивает совокупность показателей амплитуды деформации на высоких частотах, обобщенного показателя вязкости, величины дипольного момента, емкости мембран, электропроводности, скорости движения к электродам и индекса агрегации.

Высоко достоверные сильные связи степени тяжести гемореологических сдвигов с показателями эритроцитов подтверждают значимость данных параметров клеток красной крови в развитии микроциркуляторных нарушений [14].

*Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Метод оценки степени тяжести гемореологических нарушений у больных кардиологического профиля», регистрационный номер АААА-А17-117110850039-2 по ГЗ 0324-2017-0060.*

#### Список литературы

1. Жуков А.Г., Михайлова Е.В., Муратов С.В., Карпенко В.Я. Особенности гемодинамических, реологических и биоэнергетических показателей у метеочувствительных больных с артериальной гипертензией // Вестник РУДН. Серия: медицина. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 425–431.
2. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamaev A.Y., Sidekhmenova A.V., Anfinogenova Y., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline // Biorheology. – 2016. – V. 53. – No. 2. – P. 93–107.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–27.
4. Deterich J.A. Simple chronic transfusion therapy, a crucial therapeutic option for sickle cell disease, improves but does not normalize blood rheology: What should be our goals for transfusion therapy? // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2018. – V. 68. – No. 2–3. – P. 173–186.
5. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K. A fixed-dose lisinopril + amlodipine + rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia // Ter. Arkh. – 2017. – V. 89. – No. 12. – P. 133–140.
6. Шилов А.М., Князева С.А., Дулаева М.С. Кардиоселективные β-адреноблокаторы (бисопролол) при лечении ХСН в практике врача первичного звена здравоохранения // РМЖ. – 2015. – № 10. – С. 565.
7. Ovchan H.O., Khomenko V.M., Andrushko I.I., Ostapchuk O.I., Kyrychenko L.M. Experience and comparison of antihypertensive effect of ace inhibitor spirapril and calcium antagonist amlodipine in standard and chronotherapeutic prescription mode // Wiad. Lek. – 2017. – V. 70. – No. 4. – P. 721–724.
8. Carpini J.A. Thrombotic risk assessment: A hybrid approach [Электронный ресурс]. URL: [http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Carpini\\_Hybrid\\_Approach\\_3-10-05.pdf](http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Carpini_Hybrid_Approach_3-10-05.pdf) (дата обращения: 08.06.2018).
9. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – № 2. – С. 37.
10. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурыманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н., Бурак Г.А., Куррилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. – Новосибирск: Изд-во «ЦЭРИС». – 2011. – 172 с.
11. Клиническая лабораторная аналитика. Том III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабпресс, 2000. – 384 с.
12. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 828 с.
13. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М. Лабораторный контроль первичного гемостаза: учеб.-метод. пособие. – Новосибирск: ООО «Гросс-Мастер», 2017. – 149 с.
14. Litvinov R.I., Weisel J.W. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis // ISBT Sci Ser. – 2017. – Vol. 12, No 1. – P. 176–183.