

УДК 616.151.1-073.213:616.12-008.46

Павлюкович Н. Д.

В'ЯЗКІСТЬ СУСПЕНЗІЇ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

natasha.pavlyukovich@gmail.com

Роль реологічних порушень у розвитку та прогресуванні поєднаної патології внутрішніх органів важко переоцінити. Стаття присвячена вивченню змін відносної в'язкості еритроцитарної суспензії у хворих на серцеву недостатність, цукровий діабет 2-го типу та анемії. Встановлено, що супутній серцевій недостатності анемічний синдром помірно сприяє зниженню в'язкості крові, а у випадку ускладнення серцевої недостатності та анемії ще й цукровим діабетом 2-го типу в'язкість еритроцитарної суспензії змінюється неоднорідно та залежить від ступеня тяжкості анемічного синдрому. Встановлені зміни сприяють розвитку сладж-синдрому та мікротромбоутворенню у просвіті судин, що поглиблює гіпоксію периферійних тканин.

Ключові слова: серцева недостатність; цукровий діабет 2-го типу; анемія; еритроцит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № держ. реєстрації 0114U002475, термін виконання 2014–2018 рр.

Вступ. Численними дослідженнями доведена виключна роль гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у патогенезі багатьох захворювань [3, 5, 6]. У розладах реологічних властивостей крові, що спостерігаються при серцевій недостатності (СН), еритроцитам належить важлива роль, оскільки вони складають 45% від об'єму цієї полідисперсної системи і суттєво впливають на біофізичні властивості крові [7].

Відомо, що нормальне чи патологічне функціонування системи мікроциркуляції визначається станом в'язкопружних властивостей мембран еритроцитів [8]. Еритроцити є надзвичайно чутливими до впливів зовнішнього середовища, тому різні патологічні процеси, в основі виникнення яких ле-

жать гіпоксія, інтоксикація, порушення клітинного метаболізму, викликають зміни їх функціональних та морфологічних властивостей. Зміни функціонального стану еритроцитів можуть давати певну інформацію про вираженість і характер патологічного процесу [5].

Мета дослідження. Встановити імовірні зміни відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) у хворих на серцеву недостатність з коморбідними цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та анемією.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 120 хворих на хронічну СН ішемічного ґенезу, ЦД 2-го типу та анемію, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та терапевтичному відділеннях Обласного госпіталю для ветеранів війни (м. Чернівці). Середній вік обстежуваних склав $76,04 \pm 1,84$ роки. Усі обстежені пацієнти в залежності від коморбідної патології були розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на СН з супутнім ЦД 2-го типу ($n=12$), II – хворі на СН з супутньою анемією різного ступеня тяжкості ($n=32$), III – хворі на СН, що перебігала на тлі анемії та ЦД 2-го типу ($n=76$). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 20 практично здорових осіб, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих дослідних груп та відповідав їм у розподілі за статтю. Обстежувані хворі були співставимі за клінічною, гематологічною та біохімічною характеристикою хронічної СН (функції нирок, печінки), відрізняючись лише наявністю ЦД 2-го типу та анемії.

Хронічна серцева недостатність відповідала II A стадії хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М. Д. Стражеско і В. Х. Василенко та ESC Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2016 р.) [3]. За анемію вважали рівень гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та 120 г/л у жінок (KDIGO, 2012). Діагноз ЦД 2-го типу був виставлений хворим після відповідного обстеження згідно American Diabetes Association (ADA) 2016 Guidelines [4] та консультації лікаря-ендокринолога. Середня тривалість цукрового діабету склала $3,2 \pm 1,11$ року. У всіх обстежених хворих було діагностовано легкий та середньоважкий перебіг ЦД. Критеріями виключення з

дослідження слугували будь-які супутні захворювання у період загострення, онкологічна патологія, кровотечі будь-якої локалізації, відомі захворювання нирок, вагітність та оперативні втручання в анамнезі.

Хворі II дослідної групи мали наступний розподіл залежно від ступеня тяжкості анемічного синдрому (АС): II А підгрупа – хворі на СН з анемією легкого ступеня (гемоглобін більше 91 г/л) – 20 осіб (16,66% від загальної кількості обстежених хворих дослідної групи), II Б підгрупа – хворі на СН з супутньою анемією середнього ступеня тяжкості (гемоглобін – 71–90 г/л) – 12 осіб (10,00%). Пацієнти III дослідної групи також були поділені на підгрупи залежно від рівня гемоглобіну: III А підгрупа – 38 пацієнтів (31,67%) з СН, ЦД 2-го типу та АС I ступеня тяжкості, III Б підгрупа – хворі на СН, ЦД 2-го типу та АС II ступеня тяжкості – 38 осіб (31,67%).

Усі обстеження проводили натще, вранці, до прийому медикаментів. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці, натще в об'ємі 15 мл.; в якості стабілізатора використовували 3,8% розчин цитрату натрію. Відносну в'язкість еритроцитарної суспензії визначали за методом О. Ф. Пирогової, В. Д. Джорджікія в модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщигової, який полягає в обчисленні співвідношення діаметрів плям розчину метиленового синього та суспензії еритроцитів, нанесених на збеззолений фільтр.

Отриманий в результаті досліджень цифровий матеріал систематизувався. Статистична обробка виконувалась на персональному комп'ютері «Athlon XP 2.0» за допомогою програми «Statistica 5.5» (StatSoft Inc., США). Значення по групах показників представлені як середнє ± стандартна похибка середнього ($M \pm SEM$). Для всіх груп аналізу достовірно вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Супутній СН анемічний синдром помірно сприяв зниженню в'язкості крові, про що свідчило зниження показника ВВЕС до $0,97 \pm 0,02$ у.о. проти $1,09 \pm 0,04$ у.о. у хворих групи контролю (табл.), хоча різниця не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). При поєднаному перебігу СН та ЦД ВВЕС вірогідно зростала порівняно з ПЗО на 26% і скла-

Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у хворих на серцеву недостатність, цукровий діабет 2-го типу та анемію ($M \pm SEM$)

Показник	ПЗО n=20	СН+ЦД n=12	СН+АС n=32	СН+ЦД+АС n=76
ВВЕС, у.о.	$1,09 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,02^* \#$	$0,97 \pm 0,02$	$1,45 \pm 0,03^* \#$

Примітки: * – різниця вірогідна проти групи контролю, $p < 0,05$; # – різниця вірогідна проти групи хворих на СН та АС, $p < 0,05$.

дала $1,38 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), а також вірогідно різнилася від хворих на СН та АС ($p < 0,05$). Подібна динаміка мала місце і у випадку ускладнення їх перебігу ще і супутньою анемією ($1,45 \pm 0,03$, статистично вірогідно порівняно з ПЗО та із групою хворих на СН та АС, $p < 0,05$).

Доцільним на нашу думку було проаналізувати динаміку змін ВВЕС у хворих на III дослідної групи залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії (рис. 1). Аналіз отриманих даних показав, що при ускладненні ЦД 2-го типу та СН ще й супутньою анемією в'язкість еритроцитарної суспензії змінюється неоднорідно. При поєднаному перебігу СН, ЦД та анемії легкого ступеня, спостерігали збільшення й показника ВВЕС ($1,68 \pm 0,03$ у.о. проти $1,38 \pm 0,02$ у.о. у хворих на СН та діабет без анемії, $p < 0,05$). У міру прогресування ступеня тяжкості АС відмічали тенденцію до зниження відносної в'язкості еритроцитарної суспензії. Остання поступово знижується і складає $1,39 \pm 0,05$ у.о. у пацієнтів з СН, ЦД 2-го типу та анемією середнього ступеня тяжкості ($p < 0,05$).

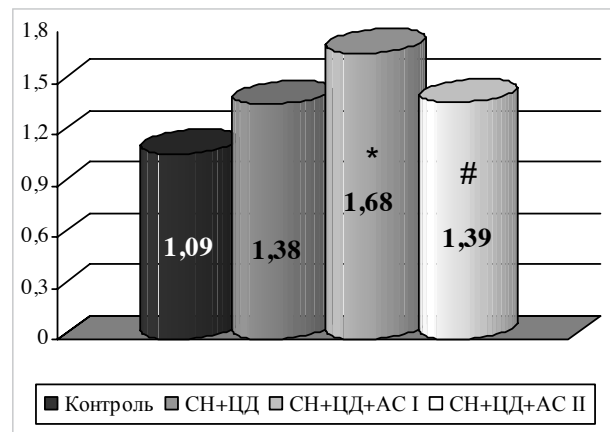


Рис. 1. Значення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії у хворих на серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії.

Примітки: * – різниця вірогідна проти групи контролю, $p < 0,05$; # – різниця вірогідна проти групи хворих на СН, ЦД та АС I ст., $p < 0,05$.

В еритроцитах хворих на СН та ЦД 2-го типу спостерігається тенденція до підвищення рівня ненасичених жирних кислот, зниження насичених жирних кислот на фоні підвищення рівня поліненасичених жирних кислот [2]. Такий дисбаланс приз-

водить до змін фізико-хімічних властивостей плазматичної мембрани еритроцитів периферійної крові. Зміни структури та складу клітинних мембран сприяють підвищенню їх мікрров'язкості, зниженню рухомості та зміні конформації інтегральних білків, рецепторів до інсуліну, інтерлейкінів, медіаторів, що перетворює еритроцит з пасивного спостерігача в активного учасника тромботичних подій.

Пошкодження мембран у результаті активації процесів перекисного окиснення ліпідів при СН та ЦД призводить до інтенсифікації процесів мікровезикуляції, який стає патологічним [6]. Ультраструктурно цей феномен може виражатися втратою мембранного матеріалу в зовнішнє середовище у вигляді мікро- та макровезикул. На зовнішній поверхні мембрани з'являються внутрішньоеритроцитарні фосфоліпіди, що володіють тромбопластиновою активністю. В'язкість поверхні мембрани таких еритроцитів зростає, вони утворюють у просвіті дрібних судин мікроциркуляторного русла еритроцитарні агрегати, біля яких концентрується велика кількість тромбоцитів та ниток фібрину. Зазначені зміни сприяють розвитку сладж-синдрому та мікро-тромбоутворенню у просвіті судин, що поглиблює гіпоксію периферійних тканин.

Цікавою є встановлена пряма кореляційна залежність середньої сили ($r=0,61$, $p<0,05$) між показником ВВЕС та індексом деформабельності еритроцитів у пацієнтів на СН, ЦД 2-го типу та анемією легкого ступеня (рис. 2).

Це може свідчити про певні компенсаторно-приспосувальні реакції з боку еритроцитів за умов помірної хронічної гіпоксії при анемії легкого ступеня. Очевидно на початкових етапах свого розвитку анемія забезпечує певну компенсаторно-приспосувальну реакцію організму до гіпоксії, що проявля-

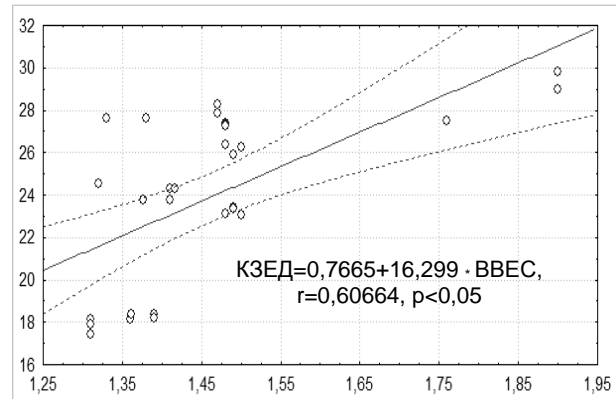


Рис. 2. Кореляція між відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії та індексом деформабельності еритроцитів у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію легкого ступеня.

ється зростанням здатності еритроцитів до деформації, що у свою чергу може бути спрямоване на усунення сладж-феномену, і як результат – покращення реологічних характеристик крові, особливо за умов зростання відносної в'язкості суспензії еритроцитів.

Висновки. Таким чином, при хронічній серцевій недостатності з коморбідною анемією має місце зниження відносної в'язкості суспензії еритроцитів. За умов поєданого перебігу серцевої недостатності, цукрового діабету 2-го типу та анемії в'язкість еритроцитів змінюється неоднорідно та залежить від ступеня тяжкості анемічного синдрому.

Перспективою подальших досліджень є пошук засобів медикаментозної корекції виявлених реологічних порушень еритроцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі цукрового діабету 2-го типу та анемії різного ступеня тяжкості.

Література

1. Влияние анемии на состав и физико-химические свойства мембран эритроцитов / С. С. Осочук, И. Г. Рандаренко, Н. Н. Яроцкая [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 20–22.
2. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов / А. М. Дыгай, М. Ю. Котловский, Д. А. Кириченко, И. Ю. Якимович [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 42–47.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016 // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39 (suppl. 1). – P. S1-S106.
5. Chronic intermittent hypoxia versus continuous hypoxia: Same effects on hemorheology? / J. Kang, K. Hu, W. Lu, X. F. Zhou [et al.] // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2016. – Vol. 63, Issue 3. – P. 245–255.
6. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome / P. Gyawali, R. S. Richards, D. L. Hughes, P. Tinley // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2014. – Vol. 57, Issue 1. – P. 73–83.
7. Non-invasive method for study aggregation properties of the platelet, leukocyte, erythrocyte and hemostasis state / B. Kuznik, I. Fine, O. Maksimova, E. Kustovskaya [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 11. – P. 1188.
8. Quantifying local characteristics of velocity, aggregation and hematocrit of human erythrocytes in a microchannel flow / E. Kaliviotis, J. Dusing, J. M. Sherwood, S. Balabani // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2016. – Vol. 63, Issue 2. – P. 123–148.

References

1. Osochuk SS, Randarenko IG, Yarotskaya NN, Ivanova SV. Vliyaniye anemii na sostav i fiziko-khimicheskiye svoystva membran eritrotsitov. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;6:20–2.
2. Dygay AM, Kotlovskiy MYu, Kirichenko DA, Yakimovich IYu, i dr. Zhirnnyye kisloty membran eritrotsitov u zhenshchin s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa pri deystvii statinov. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;3:42–7.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(Iss.27):2129–200.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl. 1):S1–S106.
5. Kang J, Hu K, Lu W, Zhou XF, et al. Chronic intermittent hypoxia versus continuous hypoxia: Same effects on hemorheology? *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;63(Iss.3):245–55.
6. Gyawali P, Richards RS, Hughes DL, Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014;57(Iss.1):73–83.
7. Kuznik B, Fine I, Maksimova O, Kustovskaya E, et al. Non-invasive method for study aggregation properties of the platelet, leukocyte, erythrocyte and hemostasis state. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2013;11:1188.
8. Kaliviotis E, Disting J, Sherwood J.M, Balabani S. Quantifying local characteristics of velocity, aggregation and hematocrit of human erythrocytes in a microchannel flow. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;63(Iss.2):123–48.

УДК 616.151.1-073.213:616.12-008.46

ВЯЗКОСТЬ СУСПЕНЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОСТИ

Павлюкович Н. Д.

Резюме. Роль реологических нарушений в развитии и прогрессировании сочетанной патологии внутренних органов трудно переоценить. Статья посвящена изучению изменений относительной вязкости эритроцитарной суспензии у больных сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа и анемией. Установлено, что сопутствующий сердечной недостаточности анемический синдром умеренно способствует снижению вязкости крови, а в случае осложнения сердечной недостаточности и анемии еще и сахарным диабетом 2-го типа вязкость эритроцитарной суспензии меняется неоднородно и зависит от степени тяжести анемического синдрома. Установленные изменения способствуют развитию сладж-синдрома и микротромбообразованию в просвете сосудов, что усугубляет гипоксию периферических тканей.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; сахарный диабет 2-го типа; анемия; эритроцит.

UDC 616.151.1-073.213:616.12-008.46

VISCOSITY OF THE ERYTHROCYTE'S SUSPENSION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE BASED ON COMORBIDITY

Pavliukovich N. D.

Abstract. Red blood cells are sensitive to the different environmental effects, therefore various pathological processes, which are based on the hypoxia, intoxication, disorders of the cellular metabolism, which are followed with the changes of their functional and morphological properties. Detection of the functional state of erythrocytes can provide some information about the origin and degree of severity of the pathological process.

The aim. The article deals with the investigation of the changes of erythrocyte suspension relative viscosity in patients with heart failure, diabetes mellitus type 2 and anemia.

Materials and methods. 120 patients with chronic heart failure, diabetes mellitus type 2 and anemia were involved in the investigation. They were divided into groups according to the degree of anemia severity. The control group for comparative investigations included 20 healthy individuals, whose age did not differ statistically from the average age of the patients of research groups and corresponded them in the sex distribution. The relative viscosity of the erythrocyte suspensions was determined by O. F. Pyrohova, V. D. Dzhordzhykiya (modified by Z. D. Fedorova, M. O. Kotovskiykova).

Results. Anemic syndrome comorbid to chronic heart failure contributed to the decrease of the erythrocytes relative viscosity to $0,97 \pm 0,02$ ($1,09 \pm 0,04$ in the patients of the control group). In patients with chronic heart failure and diabetes mellitus type 2 relative viscosity of the erythrocytes suspension increased to $1,38 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) and differed statistically from patients with heart failure and anemia ($p < 0,05$).

Analysis of the change of erythrocyte suspension viscosity in patients with chronic heart failure, diabetes mellitus type 2 according to the degree of comorbid anemia demonstrated that the dynamic of its change was not equal. In patients with heart failure, diabetes and concomitant mild anemia increasing of erythrocytes relative viscosity was determined ($1,68 \pm 0,03$ compared to $1,38 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Alongwith worsening of the anemia course it was found tendency to decrease of relative viscosity of the erythrocyte's suspension ($p < 0,05$).

Conclusion. Thus, in patients with chronic heart failure with comorbid anemia it was found decrease of the relative viscosity of the erythrocyte's suspension. In case of the combined course of heart failure, diabetes mellitus type 2 and anemia relative viscosity of the erythrocytes depends on the severity of anemic syndrome.

Keywords: heart failure; diabetes mellitus type 2; anemia; erythrocyte.

Стаття надійшла 09.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування