

И.А. Тихомирова, Е.П. Петроченко, С.Г. Михайлова

ВЛИЯНИЕ АСПИРИНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ИШЕМИЗАЦИИ СОСУДОВ СЕРДЦА

Введение

При неотложных состояниях гемореологические нарушения приобретают особое значение, поскольку реологические свойства крови определяют транспорт кислорода и лекарственных препаратов в микрососудах. Капиллярный кровоток значительно страдает даже при минимальном повышении вязкости крови, что приводит к существенному снижению оксигенации тканей. Нарушение текучести крови является важнейшим патогенетическим механизмом большинства патологических процессов [5,6].

Значительная часть (до 40%) больных ишемической болезнью сердца имеет существенные нарушения реологических свойств крови. Ухудшение гемореологического статуса пациентов происходит по мере нарастания тяжести клинического состояния больного, выраженности гемодинамических и сосудистых нарушений, распространенности атеросклеротического поражения эндотелия сосудов. Аспирин традиционно применяется при лечении пациентов такого профиля как антитромботический препарат, который необратимо подавляет активность циклооксигеназы.

Важной проблемой остается учет индивидуальных особенностей реакции клеток крови на те или иные терапевтические воздействия, что подтверждается рядом экспериментальных данных, свидетельствующих о частичной или полной неэффективности препаратов, предназначенных для уменьшения вязкости крови и снижения риска тромбообразования. Так, от 1/4 до 1/3 больных оказываются аспиринорезистентными [2], полная реологическая неэффективность пентоксифиллина показана при лечении заболеваний периферических артерий [11]. Проблема резистентности к различным препаратам особенно требует внимания при лекарственной коррекции выявленных изменений гемореологии и гемостаза. Так, в НИИ неврологии РАМН разработана тест-система, позволяющая *in vitro* определять различные варианты реакций клеток крови на препараты

(в том числе и антиагреганты), включая парадоксальную [8].

Целью настоящего исследования было изучение влияния *in vitro* терапевтических доз аспирина на реологические свойства крови пациентов с ишемическим поражением коронарных сосудов.

Материалы и методы

Кровь для исследования отбирали венопункцией у лиц обоего пола: пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) II ФК (n=35) и практически здоровых доноров (n=24). Вязкость цельной крови, плазмы и суспензий эритроцитов с фиксированным показателем гематокрита (Ht=40 %) в аутологичной плазме и в неагрегирующей среде (физиологическом растворе) измеряли с помощью капиллярного вискозиметра при различных напряжениях сдвига: от 0,21 до 1,06 Па. Показатель гематокрита измеряли общепринятым методом. Агрегируемость эритроцитов оценивали методом компьютерной микроскопии разбавленной крови с последующей видеорегистрацией изображения и расчетом степени агрегации (как отношения числа агрегатов к количеству свободных эритроцитов) и среднего размера агрегата (усредненное количество клеток, приходящееся на один агрегат) [3]. О деформируемости эритроцитов судили по их фильтруемости через фильтры с фиксированным диаметром пор 5 мкм.

Все реологические показатели оценивали как для интактных клеток крови, так и для эритроцитов, подвергшихся обработке растворимым аспирином в концентрации, соответствующей терапевтической дозе этого препарата (125 мг/сут) с учетом биодоступности.

Эффект аспирина на реологические свойства крови сравнивали в подгруппах пациентов с ИБС разного пола одной возрастной группы: мужчин в возрасте от 58 до 74 лет (n = 18) и женщин в возрасте от 56 до 78 лет (n = 17).

Результаты и обсуждение

Патологические процессы, происходящие в организме человека, вызывают различные изменения кровотока, отражающие нарушения гомеостаза. При этом показатели центральной гемодинамики зачастую не дают истинной картины периферического кровообращения и изменяются лишь тогда, когда наступают не только выраженные, но и порой необратимые нарушения микроциркуляции. Расстройства микроциркуляции при острых и хронических заболеваниях возникают раньше и сохраняются дольше клинических проявлений и определяют тяжесть заболевания [4].

Нарушения микроциркуляции выявляются уже в начале развития таких заболеваний, как инфаркт миокарда, стенокардия, артериальная гипертония [9]. Причем такие нарушения обнаруживаются уже на ранних стадиях заболевания, нередко задолго до клинического проявления, и нарастают по мере его прогрессирования [7].

Особое место в патогенезе ишемической болезни сердца, как и многих других патологических процессов, занимают изменения реологических свойств крови. Так, у пациентов с ишемической болезнью сердца отмечается чрезмерная агрегация эритроцитов, причем степень нарушений структуры крови возрастает с увеличением тяжести заболевания и феномен повышенного агрегатообразования особенно выражен в остром периоде инфаркта миокарда [10], что было подтверждено и результатами нашего исследования: степень агрегации эритроцитов у пациентов с ИБС была на 47% ($P < 0,01$) выше в сравнении с показателями здоровых доноров.

Изменения реологических свойств крови неизбежно приводят к нарушениям кровотока и снижению эффективности транспортной функции крови, что является одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Раннее возникновение микрореологических расстройств крови может приводить к нарушению кровотока в системе микроциркуляции, которая принимает на себя первый удар

при возникновении патологического процесса и способствует прогрессированию морфологических признаков заболевания. Повышение вязкости крови, усиление агрегационной способности красных клеток крови, снижение их деформируемости приводят к системным нарушениям микроциркуляции в ишемизированном органе (сердце, мозг), что может способствовать дальнейшему прогрессированию ишемии вплоть до некроза, усугубляя действие других проишемических факторов на пораженную ткань.

Указанные нарушения реологических свойств крови, с одной стороны, могут иметь определенное прогностическое значение, с другой – требуют применения реокорректирующих средств в комплексе лечения заболевания в целях предупреждения осложнений. Кроме того, назначаемые при терапии конкретного заболевания лекарственные препараты, кроме своего основного действия, могут влиять и на реологические свойства крови, изменяя ее транспортный потенциал и параметры кровотока на уровне микроциркуляции.

Традиционно применяемый в курсе терапии пациентов с ишемической болезнью сердца аспирин кроме специфического действия может иметь и неспецифический эффект на состояние микроциркуляции, поскольку его влияние на реологические свойства крови и, в частности, на красные клетки крови, пока недостаточно изучено. В ходе нашего исследования было выявлено, что обработка эритроцитов аспирином привела к выраженному изменению реологических свойств крови у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Реологические показатели крови в группе здоровых доноров практически не изменились после инкубации красных клеток крови с аспирином: изменения вязкости суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом как в аутоплазме, так и в физиологическом растворе были статистически недостоверными (рис. 1). Влияние аспирина на клеточные свойства выразилось в тенденции к повышению агрегируемости эритроцитов и росту их деформируемости.

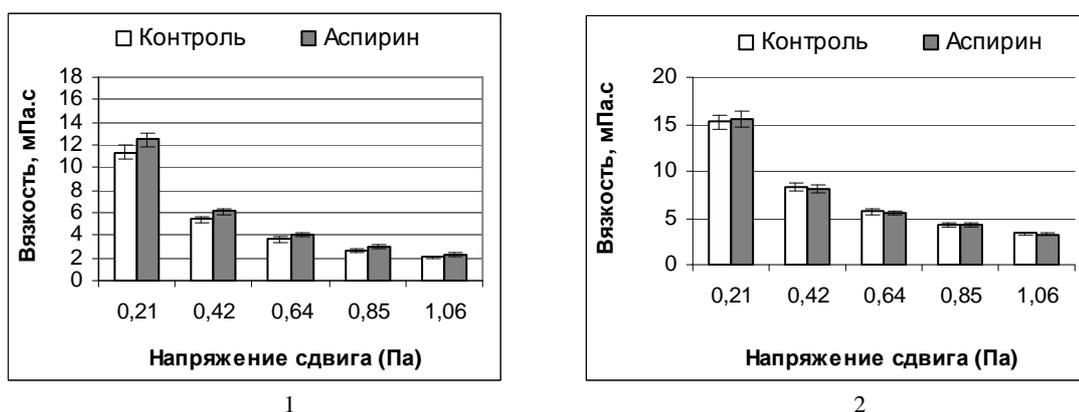


Рис. 1. Изменение вязкости суспензий эритроцитов практически здоровых лиц в физиологическом растворе (1) и в аутоплазме (2) до и после обработки аспирином

В группе пациентов с ИБС обработка эритроцитов аспирином привела к статистически достоверному росту вязкости суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом в аутоплазме при всех напряжениях сдвига: от повышения вязкости на 17,9% ($p < 0,05$) при высоких напряжениях сдвига до более выраженного снижения текучести на 44,6% ($p < 0,05$) при низкосдвиговом течении (рис. 2).

Поскольку деформируемость клеток при этом изменилась недостоверно (отмечена лишь тенденция к росту), выявленные негативные изменения текучести крови в данном случае можно объяснить за счет роста агрегируемости клеток крови: после обработки аспирином степень агрегации эритроцитов увеличилась на 24,3 % ($P < 0,05$).

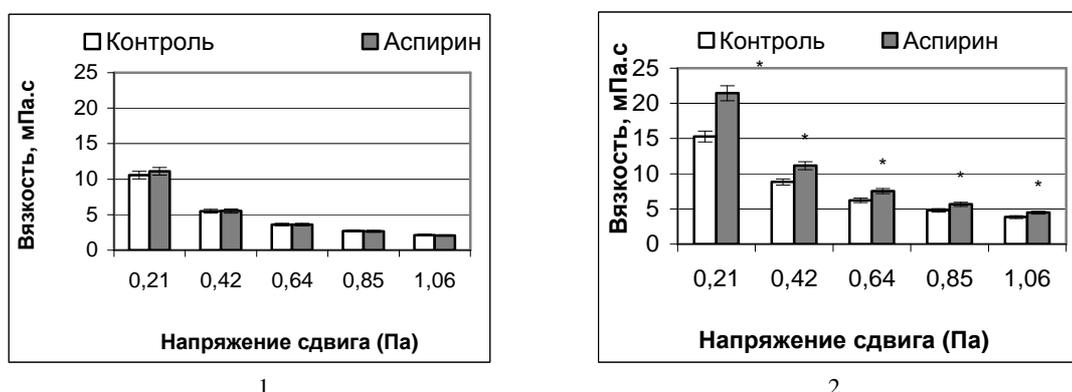


Рис. 2. Изменение вязкости суспензий эритроцитов пациентов с ИБС в физиологическом растворе (1) и в аутоплазме (2) до и после обработки аспирином

Анализ особенностей реологических свойств крови при ишемической болезни в зависимости от пола пациентов позволил выявить существенные различия в текучести цельной крови мужчин и женщин: вязкость крови пациентов-мужчин была достоверно выше, чем у женщин (от 15% при высоких напряжениях сдвига до 51% при низкосдвиговом течении, $P < 0,01$), что обусловлено более высоким показателем гематокрита у мужчин (44,2%, у женщин – 38,6%), поскольку вязкость плазмы, степень агрегации и деформируемость эритроцитов не имели статистически достоверных отличий. Это подтвердилось и отсутствием разницы

между показателями вязкости суспензий эритроцитов при приведении к стандартному показателю гематокрита. Однако степень выраженности эффекта аспирина на реологические свойства крови статистически достоверно отличалась в группах пациентов мужчин и женщин: если у мужчин вязкость суспензий красных клеток крови в аутоплазме увеличилась под действием аспирина от 8 до 35% при разных напряжениях сдвига ($P < 0,05$), то в группе пациенток эти изменения составили от 27 до 65% ($P < 0,05$) (рис. 3).

Исходя из того, что изменения деформируемости красных клеток крови под влиянием

аспирина были статистически недостоверными (тенденция к увеличению), указанный эффект препарата на реологические свойства крови по всей видимости обусловлен значительным рос-

том степени агрегации эритроцитов после инкубации с аспирином, в большей степени выраженный в группе пациенток (рис. 4).

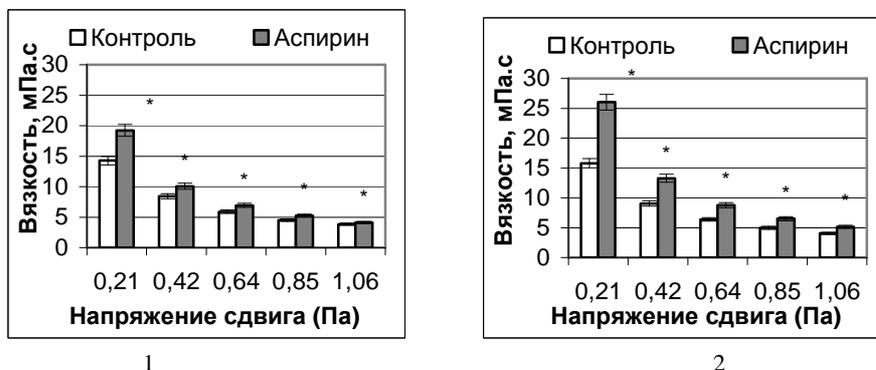


Рис. 3. Изменение вязкости суспензий эритроцитов с $Ht = 40$ после обработки аспирином у пациентов с ИБС (1 – мужчины, 2 – женщины)

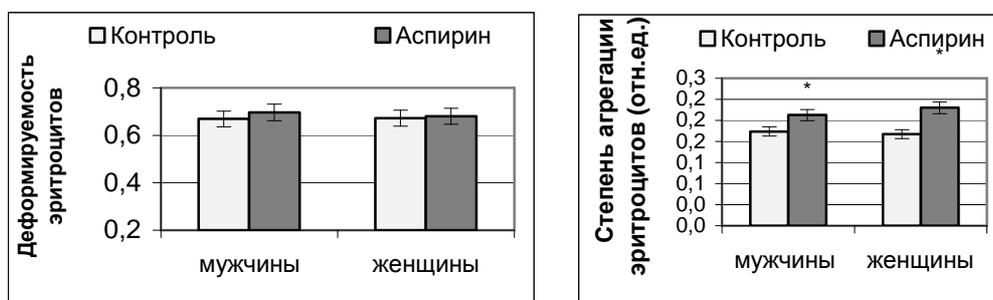


Рис. 4. Деформируемость и степень агрегации эритроцитов пациентов с ИБС до и после обработки аспирином

Выводы

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали выраженный эффект аспирина *in vitro* на реологические свойства крови пациентов с ишемической болезнью сердца, который выразился в снижении текучести крови за счет повышения агрегируемости эритроцитов, несмотря на тенденцию к росту деформируемости этих клеток.

При этом эффект аспирина был более выраженным в группе пациенток по сравнению с влиянием этого препарата на реологические

свойства крови мужчин, страдающих ИБС, той же возрастной группы.

Полученные данные демонстрируют возможное негативное влияние аспирина на реологические свойства крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

Это подтверждает высказывавшееся ранее мнение о необходимости учета индивидуальной реактивности и резистентности при назначении лекарственных препаратов для терапии нарушений кровообращения.

Библиографический список

1. Банин, В.В. Механизмы обмена внутренней среды [Текст] / В.В. Банин. – М.: Медицина, 1980. – 90 с.
2. Баркаган, З.С. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии [Текст] / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – № 4. – С. 3–11.
3. Муравьев, А.В. Компьютерная регистрация агрегации эритроцитов при их инкубации с адреналином [Текст] / А.В. Муравьев // Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике: мат. научно-практ. конференции: – СПб. – 2003. – С. 78–80.
4. Мчедlishvili, Г.И. Микроциркуляция крови [Текст] / Г.И. Мчедlishvili. – Л.: Наука, 1989. – 295 с.
5. Ройтман, Е.В. Клиническая гемореология [Текст] / Е.В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – №3 (15). – С. 14–15.

6. Ройтман, Е.В. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике [Текст] / Е.В. Ройтман, Н.Н. Фирсов, М.Г. Дементьева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №3 (3). – С. 5–12.
7. Старцева, Ю.В. Методика проведения и оценки результатов биомикроскопии конъюнктивы глаза [Текст] / Ю.В. Старцева, Е.Э. Константинова. – Пермь, 2005. – 55 с.
8. Суслина, З.А. Дизрегуляция систем гемореологии и гемостаза при ишемических нарушениях мозгового кровообращения [Текст] / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Прил. – С. 5.
9. Фуркало, Н.К. Нарушение микроциркуляции как облигатный компонент патогенеза ишемической болезни сердца [Текст] / Н.К. Фуркало // Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте. – 1984. – №1. – С. 264-265.
10. Agabiti-Rossei, E. Treatment alternatives in hypertensive subgroups and the role of the microcirculation [Text] / E. Agabiti-Rossei. – Lippincot Williams and Wilkins, 2000. – P. 153-165.
11. Dawson, D.L. Failure of pentoxifylline or cilostazol to improve blood and plasma viscosity, fibrinogen, and erythrocyte deformability in claudication [Text] / D.L. Dawson, Q. Zheng, S.A. Worthy // Angiology. – 2002. – Vol. 53, № 5. – P. 509–520.

Работа выполнена при поддержке РФФИ – грант № 07-04-12244-офи