

Н. С. Сидельникова, В. В. Якусевич, А. С. Петроченко, И. А. Тихомирова, Е. П. Петроченко

Особенности реологических и микроциркуляторных показателей у пациентов с метаболическим синдромом

Проведена комплексная оценка микроциркуляции и реологических параметров крови 37 пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с показателями здоровых добровольцев. Определяли вязкость плазмы, крови и суспензий эритроцитов в разных средах, гематокрит, степень агрегации и показатель агрегации эритроцитов, деформируемость эритроцитов. Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии, определяли показатель микроциркуляции, показатель объемного кровенаполнения ткани, уровень кислородной сатурации крови микроциркуляторного русла. Выявлены выраженные изменения гемореологического профиля пациентов с метаболическим синдромом в сравнении с контролем, в частности, существенно более высокая вязкость плазмы и повышенная агрегация эритроцитов. Отмечено уменьшение вариабельности микрогемодинамики, обусловленное депрессией медленных ритмов кровотока, характеризующих миогенный и нейрогенный тонус, увеличение сброса крови через анастомозы.

Ключевые слова: гемореология, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, метаболический синдром.

N. S. Sidelnikova, V. V. Yakusevich, A. S. Petrochenko, I. A. Tikhomirova, E. P. Petrochenko

Hemorheological and Microcirculatory Parameters in Patients with a Metabolic Syndrome

Hemorheological and microcirculatory parameters were measured in 37 patients with a metabolic syndrome and compared to healthy volunteers. Plasma, whole blood and RBC suspension viscosity were measured at different spheres, also hematocrit, RBC aggregation rate and aggregation index were determined. Microcirculatory parameters were measured by laser-doppler flowmetry. Microcirculation index, oxygen saturation and capillary filling were determined. There were observed significant changes in a hemorheological profile of patients with the metabolic syndrome compared to the control group, particularly there was found a considerably higher plasma viscosity and increased RBC aggregation. There was also found a significant decrease of microhemodynamics variability and increase of blood dumping in microvasculature.

Keywords: hemorheology, microcirculation, laser doppler flowmetry, a metabolic syndrome.

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) для современной медицины обусловлена, с одной стороны, его высокой распространенностью в общей популяции (10–20 %), с другой – его существенным негативным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска [10]. Метаболический синдром чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40 %) и ассоциируется с поражением жизненно важных органов, что проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, понижении эластичности артерии, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, утолщении стенок сонных артерий. Выделение МС имеет большое практическое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет (СД) типа 2 и

атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности [14].

Среди факторов, значимых для гемодинамических расстройств в патогенезе вышеуказанных состояний, отдельно выделяют изменения реологических свойств крови и нарушение микроциркуляции [13]. Гемореологические нарушения характеризуются повышением вязкости крови в результате возрастания гематокрита, вязкости плазмы, степени агрегации и ригидности эритроцитов и приводит к гиперперфузии тканей. Микроциркуляторные дефекты влекут дефицит кровоснабжения тканей и возникновение необратимых изменений в сосудистой стенке и тканях [2]. В настоящее время вопрос об изменениях реологических свойств крови и нарушениях микроциркуляции при метаболическом синдроме изучен недостаточно и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования

Комплексная оценка микроциркуляции и реологических параметров крови пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 2 группы обследуемых: практически здоровые добровольцы (n=52) и пациенты с метаболическим синдромом (n=37). Диагноз МС подтверждался медицинской документацией и результатами обследования.

Для определения реологических параметров забор крови проводился утром натощак из локтевой вены без наложения жгута в условиях клинического стационара квалифицированным медицинским персоналом. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл). Все измерения и манипуляции с образцами крови проводились в течение 4 часов после ее забора при комнатной температуре ($21 \pm 2^\circ\text{C}$).

Эритроциты использовались в исследованиях после отделения от плазмы путем центрифугирования и 3-кратной отмывки в растворе NaCl (0,154M).

Реологические измерения. Кажущуюся вязкость плазмы, крови и суспензий эритроцитов со стандартным показателем $Ht=40\%$ в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра [6]. Измерения производили при следующих напряжениях сдвига (Па): 1,06; 0,85; 0,64; 0,42; 0,21. Определение показателя гематокрита производили общепринятым методом с использованием микрогематокритной центрифуги CM-70 (Латвия). Степень агрегации эритроцитов в аутоплазме определяли с помощью метода оптической микроскопии при стандартном уровне $Ht=0,5\%$ с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения [5] и рассчитывали степень агрегации (отношение числа агрегатов к числу одиночных клеток) и показатель агрегации (среднее количество эритроцитов, приходящееся на один агрегат). Деформируемость эритроцитов оценивали по индексу элонгации в проточной камере. Эффективность доставки кислорода к тканям оценивали по формуле $TO_2=Ht/\eta$ [11].

Оценку состояния микроциркуляции в обеих группах производили методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). В неинвазивном методе ЛДФ результирующий параметр определяет ди-

намическую характеристику микроциркуляции крови – изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в зондирующем объеме. Оценивали показатель микроциркуляции (M), среднее квадратичное отклонение колебаний кровотока (σ), коэффициент вариации Kv. С помощью спектрофотометрического канала прибора ЛАКК-02 измеряли показатель фракционного объемного кровенаполнения ткани в зоне измерения (Vr) и средний относительный уровень кислородной сатурации (оксигенации) крови микроциркуляторного русла биоткани (SO_2). Эффективными диагностическими параметрами в методе ЛДФ являются индекс перфузионной сатурации кислорода в крови: $S_m=SO_2/M$, где M – средняя перфузия; параметр удельного потребления кислорода: $U=(100 - SO_2)/Vr$. С помощью вейвлет-преобразования рассчитывали амплитудно-частотный спектр и оценивали вклад эндотелиальных, нейрогенных и миогенных компонентов тонуса микрососудов, а также дыхательных и сердечных ритмов. Рассчитывали миогенный и нейрогенный тонус микрососудов и показатель шунтирования. Световодный зонд устанавливали в зоне Захарьина – Геда для сердца на предплечье.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели реологических характеристик обследованных представлены в табл. 1. В группе пациентов с метаболическим синдромом выявлены достоверно более высокие значения вязкости цельной крови при высоких напряжениях сдвига на 28 % ($p<0,001$) и при низких напряжениях сдвига на 41 % ($p<0,001$).

Это было обусловлено как более высокими показателями вязкости плазмы (на 27 %, $p<0,001$) в сравнении с контролем, так и значительно измененными микрореологическими свойствами (повышенной агрегируемостью и тенденцией к снижению деформируемости эритроцитов), о чем свидетельствовала еще более существенная разница в показателях вязкости крови при приведении к стандартному показателю гематокрита 40 % (до 35 %, $p<0,001$). Степень агрегации эритроцитов у пациентов с МС была на 63 % выше ($p<0,05$), чем у здоровых лиц. О снижении деформируемости красных клеток крови свидетельствовали более высокие (на 27 %, $p<0,001$) показатели вязкости суспензии эритроцитов со стандартным гематокритом в неагрегирующей среде и выраженная тенденция к снижению индекса пролонгации красных клеток

крови (на 6,4 %). Все это привело к тому, что эффективность транспорта кислорода, оцениваемая по реологическим параметрам, в группе лиц

с метаболическим синдромом оказалась сниженной на 20 % ($p < 0,001$) в сравнении с нормой.

Таблица 1

Реологические характеристики пациентов с МС и здоровых доноров ($M \pm \sigma$)

Параметр	Здоровые добровольцы (n=52)	Пациенты с МС (n=37)	Разница в %
ВК ₍₁₎ (мПа·с)	5,22±0,750	6,67±1,20***	27,84
ВК ₍₂₎ (мПа·с)	6,63±1,068	8,48±1,58***	27,91
ВК ₍₃₎ (мПа·с)	8,80±1,250	11,79±2,19***	33,99
ВК ₍₄₎ (мПа·с)	13,5±2,39	18,92±3,95***	39,88
ВК ₍₅₎ (мПа·с)	27,5±7,46	38,79±10,06***	40,97
ВП (мПа·с)	1,691±0,207	2,14±0,16***	26,76
ВСП ₍₁₎ (мПа·с)	3,71±0,69	4,54±0,62***	22,29
ВСП ₍₂₎ (мПа·с)	4,75±1,00	5,71±0,83***	20,35
ВСП ₍₃₎ (мПа·с)	6,23±1,39	7,73±1,36***	24,09
ВСП ₍₄₎ (мПа·с)	9,19±1,98	11,82±2,04***	28,66
ВСП ₍₅₎ (мПа·с)	16,94±4,49	22,81±5,33***	34,65
ВСФ ₍₁₎ (мПа·с)	2,14±0,39	2,74±0,48***	27,68
ВСФ ₍₂₎ (мПа·с)	2,77±0,49	3,29±0,33***	18,63
ВСФ ₍₃₎ (мПа·с)	3,67±0,58	4,39±0,45***	19,58
ВСФ ₍₄₎ (мПа·с)	5,55±0,88	6,61±0,77***	19,03
ВСФ ₍₅₎ (мПа·с)	11,42±2,25	12,88±2,12***	12,78
Hct (%)	48,9±4,12	46,89±3,66	-4,09
СА (отн. ед.)	0,18±0,045	0,334±0,17***	63,3
РА (отн. ед.)	4,421±1,154	5,37±1,15***	21,47
D (отн. ед.)	0,357±0,06	0,334±0,07	-6,45
ТО ₂ (отн. ед.)	8,99±2,56	7,20±1,06***	-20,00

Здесь и далее различия достоверны: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Обозначения: ВК – вязкость цельной крови; ВП – вязкость плазмы; ВСП – вязкость суспензии эритроцитов в аутоплазме с гематокритом 40 %; ВСФ – вязкость суспензии эритроцитов в физиологическом растворе с гематокритом 40 %; подстрочные индексы для напряжений сдвига: ₁ – 1,06 Па, ₂ – 0,85 Па, ₃ – 0,64 Па, ₄ – 0,42 Па, ₅ – 0,21 Па; Hct – гематокрит; СА – степень агрегации; РА – показатель агрегации; D – деформируемость; ТО₂ – эффективность доставки кислорода к тканям.

Подобные стойкие изменения вязкостных показателей крови могут быть значимым патогенетическим механизмом нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции.

Некоторые авторы указывают на подобные изменения у больных ИБС на фоне МС. Описана отрицательная корреляционная связь между антиагрегационной активностью стенки сосудов и агрегацией эритроцитов: чем ниже способность эндотелия стенки сосудов вырабатывать простаглицлин, тем выше агрегационная способность эритроцитов [1].

Изменения функциональной активности эритроцитов во многом определяются изменениями в составе их мембран. Липидный состав клеточных мембран, как показано в работах многих исследователей [3, 7], зависит от активности происходящих в них процессов свободнорадикального окисления липидов. В литературе имеются сведения о том, что агрегация эритроцитов, нарушение липидного спектра плазмы крови, дислипидемия и гиперфибриногенемия взаимосвязаны [9].

Параметры микроциркуляции обследованных представлены в табл. 2. Оценка состояния микрогемодициркуляции у пациентов с метаболическим синдромом методом ЛДФ выявила тенденцию к снижению показателей перфузии (M) и вариабельности кровотока (σ) на уровне микрососудов по сравнению с нормой, что выразилось в достоверно более низких (на 48 %, $p < 0,001$) значениях коэффициента вариации (K_v). Такие параметры микрогемодинамики в целом указывают на неблагоприятные изменения кровообращения на уровне микрососудов в группе пациентов с метаболическим синдромом.

Анализ механизмов регуляции сосудистого тонуса в системе микрогемодициркуляции выявил значительный рост как нейрогенной (на 65 %, $p < 0,001$), так и миогенной составляющей (на 36 %, $p < 0,001$) этого показателя в группе пациентов с метаболическим синдромом. Повышение мышечного тонуса прекапилляров, регулирую-

щих приток крови в нутритивное русло, свидетельствует о снижении объема крови, поступающего в обменное звено.

Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока продемонстрировал выраженное снижение амплитуд осцилляций микроротока в диапазоне активных регуляторных влияний – нейрогенном (на 35,9 %), миогенном (на 24,9 %) и эндотелиальном (на 32,3 %), что указывает на рост тонуса микрососудов за счет нейрогенного и миогенного компонентов, снижение дилатационного резерва и функциональных возможностей эндотелия. В физиологических условиях уменьшение просвета сосудов в результате повышения тонуса мышечного компонента сосудистой стенки вызывает повышение пристеночного напряжения сдвига и выработку эндотелием естественного вазодилататора – оксида азота – нивелирующего уменьшение объемного кровотока. При повышенном артериальном давлении в условиях постоянно повышенного пристеночного напряжения сдвига (за счет высокого кровяного давления и повышенной вязкости крови) функциональный резерв эндотелия истощается, такая регуляция просвета сосудов затруднена.

В диапазоне высокочастотных колебаний (дыхательной и пульсовой волны) в группе пациентов с метаболическим синдромом достоверных изменений амплитуд респираторных и сердечных осцилляций кровотока не выявлено.

Выявленные нами изменения вклада пассивных факторов на состояние кровотока в группе пациентов с метаболическим синдромом свидетельствуют об усилении регуляторных влияний со стороны нервной системы (повышении на 65,9 % нейрогенной симпатической активности) и снижении эффективности местной регуляции. В результате увеличения (на 36,2 %) миогенного тонуса микрососудов повышается объем крови, сбрасываемый через шунтирующие сосуды, минуя нутритивное звено микроциркуляции.

Таблица 2

Параметры микроциркуляции в группах здоровых добровольцев и пациентов с МС (M $\pm\sigma$)

Параметр		Здоровые добровольцы (n=52)	Пациенты с МС (n=37)	Разница в %
ПМ	M	13,2 \pm 10,2	10,7 \pm 3,63	-18,6

	σ	1,56±1,32	0,584±0,22***	-62,4
	Kv	12,03±5,32	6,16±2,72***	-48,7
SO ₂	M	54,9±15,0	72,4±8,46***	31,8
	σ	1,72±1,13	0,887±0,62***	-48,4
	Kv	3,89±3,80	1,26±0,92***	-67,4
VR	M	9,66±3,74	13,8±2,63***	42,9
	σ	0,28±0,16	0,18±0,07**	-35,8
	Kv	3,19±1,82	1,31±0,42***	-58,9
HT		1,78±0,40	2,96±1,02***	65,9
MT		1,84±0,48	2,51±0,84***	36,25
ПШ		1,69±0,48	1,82±0,57	7,68
(Amax/3s)*100 %	Э	17,0±5,71	11,5±3,86***	-32,3
	Н	19,6±4,28	12,5±4,07***	-35,9
	М	19,43±5,65	14,5±4,31**	-24,9
	Д	10,1±3,73	10,5±3,88	5,10
	С	7,15±3,00	9,19±4,56*	28,5
(Amax/M)*100 %	Э	5,03±3,01	2,12±1,16***	-57,7
	Н	7,11±3,54	2,19±0,95***	-69,1
	М	7,25±4,49	2,47±0,78***	-65,8
	Д	3,73±2,52	1,78±0,73***	-52,0
	С	2,52±1,64	1,56±0,88**	-37,9
Amax	Э	0,50±0,33	0,203±0,098***	-58,9
	Н	0,97±1,05	0,212±0,08***	-78,1
	М	1,01±1,07	0,235±0,063***	-76,6
	Д	0,47±0,38	0,167±0,044***	-64,7
	С	0,38±0,40	0,15±0,075**	-60,1
Sm		5,39±2,59	7,38±3,32*	37,1
U		6,24±5,58	2,51±1,61**	-59,7

ПМ – показатель перфузии; SO₂ – относительное насыщение кислородом крови микроциркуляторного русла биоткани; Vr – объемное кровенаполнение; M – среднearифметическое значение показателя микроциркуляции; σ – среднее колебание перфузии относительно значения потока крови M; Kv – коэффициент вариации; HT – нейрогенный тонус; MT – миогенный

тонус; ПШ – показатель шунтирования; $(A_{max}/3s) \cdot 100\%$ – амплитуда нормированная; $(A_{max}/M) \cdot 100\%$ – амплитуда приведенная; A_{max} – амплитуда максимальная; Э – колебания эндотелиальной природы; Н – колебания нейрогенной природы; М – колебания миогенной природы; Д – колебания дыхательной природы; С – колебания сердечной природы; Sm – индекс перфузионной сатурации кислорода; U – параметр удельного потребления кислорода.

При анализе показателей нормированной амплитуды, которые рекомендовано использовать для анализа вклада активных и пассивных факторов в регуляцию микрогемодинамики [4, 15], было выявлено значительное снижение амплитуд колебаний эндотелиальной, миогенной и нейрогенной природы. Дыхательная волна по амплитуде не отличалась от нормы, а амплитуда пульсовой волны была на 75 % ($p < 0,001$) выше, чем у здорового контроля.

Снижение амплитуды осцилляций эндотелиального происхождения (на 25 %, $p < 0,01$), наблюдавшееся и при гипертонической болезни [8], свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении физиологических регуляторных механизмов кровотока при данном заболевании.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало выраженные изменения гемореологического профиля пациентов с метаболическим синдромом

в сравнении с контролем, отмечена существенно более высокая вязкость плазмы и повышенная агрегация эритроцитов. Указанные реологические нарушения выразились в снижении эффективности транспорта кислорода.

Выявлены следующие характерные особенности картины микроциркуляции для данной патологии: выраженная тенденция к снижению показателя микроциркуляции и уменьшение вариабельности микрогемодинамики, обусловленное депрессией медленных ритмов кровотока, характеризующих миогенный и нейрогенный тонус, увеличение сброса крови через анастомозы. Полученные данные косвенно указывают на эндотелиальную дисфункцию и снижение эластичности сосудистой стенки при данной патологии.

Таким образом, комплексная оценка гемореологического профиля и состояния микроциркуляции при метаболическом синдроме позволяет выявить механизмы микрогемодинамических нарушений для дальнейшего определения способов их коррекции.

Библиографический список

1. Альтшулер, М. Ю. Метаболический синдром – особенности инсулиновой секреции и механизмы формирования атеротромбогенного потенциала [Текст] : дис. ... докт. мед. наук // М. Ю. Альтшулер. – 2002.
2. Ионова, В. Г. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома [Текст] / В. Г. Ионова и др. // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 40–44.
3. Климов, А. Н., Никуличева, Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст] / А. Н. Климов, Н. Г. Никуличева. – СПб. : Питер, 1999.
4. Крупаткин, А. И., Сидоров, В. В., Меркулов, М. В. Функциональная оценка периваскулярной иннервации конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] : пособие для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, М. В. Меркулов. – М. : Научный мир, 2004. – 26 с.
5. Муравьев, А. В. Соглашение специалистов по клинической гемореологии из стран СНГ об использовании унифицированных методов, оборудования, терминов, понятий, единиц измерения и записи результатов гемореологического обследования пациентов [Текст] / А. В. Муравьев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 3 (15). – С. 6–12.
6. Муравьев, А. В., Туров, В. Е., Колбаско, И. В. Новый капиллярный полуавтоматический вискозиметр [Текст] / А. В. Муравьев, В. Е. Туров, И. В. Колбаско // *Мат. международн. конф. «Гемореология в микро- и макроциркуляции».* – Ярославль. – 2005. – С. 28.
7. Суслина, З. А., Танащян, М. М., Ионова, В. Г. Ишемический инсульт : кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия [Текст] / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова. – М. : Медицинская книга, 2005.
8. Тихомирова, И. А. Оценка гемореологического статуса и состояния микроциркуляции здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / И. А. Тихомирова и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – 8–№3(31) – С. 37–42.
9. Aloulou I, Varlet-Marie E, Mercier J, Brun JF. Hemorheological disturbances correlate with the lipid profile but not with the NCEP-ATPIII score of the metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35(1-2):207–12.
10. Aschner Chávez M, Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzón JB, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract.* 2002;57(suppl) 1:532.
11. Chien S., Usami, S., Skalak R. Blood flow in small tubes // *Handbook of physiology.* Bethesda. – 1984. – Sec.2. – Vol.4. – Pt.1. – P. 217–246.
12. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition

among adults in the US. J Diabetes. 2010 Sep;2(3):180-93.

13. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Facchetti R, Bolla G, Mozzi E, Mancia G. Impact of the metabolic syndrome on subcutaneous microcirculation in obese patients. J Hypertens. 2010 Aug;28(8):1708-14.

14. James PT, Rigby N, Leach R (2004). “The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies”. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 11 (1): 3–8.

15. Malpas S. C. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // Am. J. Physiol. – 2002. – V. 282. – P. H6.