

УДК 616.1+616.8]-009.17-085:615.835.3

**Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, Е.И. Молдованова***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

# Изменение реологических параметров крови у больных с нейроциркуляторной дистонией

## АННОТАЦИЯ

При нейроциркуляторной дистонии (НЦД) возникают нарушения реологических свойств крови, которые проявляются повышением вязкости, зависят от инфекционно-токсического варианта и типа заболевания, степени вегетативных расстройств, характера течения, тяжести патологического процесса, некоторых параметров реологии, отдельных клинических признаков НЦД. Изменения вязкостных и релаксационных свойств участвуют в патогенетических механизмах формирования болезни, а эритроцитарно-тромбоцитарное звено определяет ее тяжесть, развитие наджелудочковой экстрасистолической аритмии и ремоделирование миокарда.

## Ключевые слова:

*нейроциркуляторная дистония, реологические свойства крови.*

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) – полиэтиологический комплекс расстройств сердечно-сосудистой системы, развивающийся чаще в молодом возрасте в результате нейроэндокринной дисрегуляции и сопровождающийся множеством разнообразных кардиальных признаков, возникающих или усугубляющихся под влиянием стрессовых воздействий [10].

Нарушения реологических свойств крови (РСК) и тромбообразования закономерно участвуют в патогенетических построениях у больных с сердечно-сосудистой патологией, а вязкость крови самым тесным образом связана с эндотелиальной функцией сосудов (ЭФС), процессами вазоконстрикции/вазодилатации [9].

Цель исследования заключалась в анализе реологических параметров крови у больных с НЦД.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 94 человека с НЦД в возрасте от 24 до 46 лет (в среднем  $36,6 \pm 6,05 \pm 0,62$  года). Среди этих пациентов было 30 (31,9%) мужчин в возрасте  $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$  года и 64 (68,1%) женщины в возрасте  $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$  года ( $t=0,18$ ;  $p=0,849$ ). Кардиальный тип НЦД диагностирован в 72 (76,6%) наблюдениях, смешанный (кардиально-гипертонический) – в 22 (23,4%). Мужчины и женщины практически не отличались между собой по типам НЦД ( $\chi^2=1,07$ ;  $p=0,301$ ). В исследовании участвовала также группа здоровых людей – 31 человек.

Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) исследовали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия), индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ) – путем из-

мерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови (в качестве антикоагулянта использовали цитрат). Тромбоцитарную плазму готовили при центрифугировании на низких оборотах (150 г) в течение 10 мин при комнатной температуре, бедную тромбоцитами плазму – при центрифугировании на высоких оборотах (2500 г). Считали, что богатая тромбоцитами плазма имеет 0% светопропускания, а бедная – 100%. ИАТ оценивали в ответ на добавление 2 мкмоль/л аденозиндифосфата (использовали агрегометр «Биола», Россия).

Объемную вязкость сыворотки крови (ОВС) исследовали с помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» (Швейцария). Межфазную тензиореометрию сыворотки крови проводили с использованием аппаратов «МРТ2-Lauda» (Германия), основанного на методе максимального давления в пузырьке, и «ADSA-Toronto» (Германия – Канада), основанного на методе анализа формы осесимметричных капель. Изучали равновесное (статическое) поверхностное натяжение сыворотки крови (ПНС), вязкоэластичность сыворотки крови (ВЭС) и время релаксации сыворотки крови (ВРС). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности капли (при  $t=12\ 000$  с). После расширения капли ПНС медленно релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. ВРС сыворотки крови характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние.

Индекс липидной реологической составляющей (ИЛРС) определяли по формуле:

$$\text{ИЛРС} = (\text{ПНС} - \text{ВЭС}) : (\text{ХС} + \text{ТГ} + \text{ЛПНП}).$$

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона–Рао (WR), Макнемара–Фишера ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей (p).

### Результаты исследования и их обсуждение

Нарушения РСК участвуют в патогенетических построениях у больных с сердечно-сосудистой патологией, а ОВС крови тесно связана с ЭФС, с процессами вазоконстрикции/вазодилатации [1]. Существует зависимость жесткости сосудистой стенки и ПНС от параметров межфазной активности крови [2]. В контексте изменений РСК в настоящее время интенсивно изучается магистральная сосудистая патология [4].

Как видно из табл. 1, у больных с НЦД показатели ПНС составляют  $42,8 \pm 1,94 \pm 0,20$  мН/м, ВЭС –  $23,9 \pm 7,36 \pm 0,76$  мН/м, ОВС –  $1,3 \pm 0,21 \pm 0,02$  мПа·с, ВРС –  $113,1 \pm 23,51 \pm 2,43$  с, ИАЭ –  $1,3 \pm 0,13 \pm 0,01$  о.е., ИАТ –  $22,4 \pm 1,53 \pm 0,16\%$ .

По сравнению с параметрами у здоровых людей контрольной группы наблюдается достоверное повышение на 8% значений ОВС ( $t=2,22$ ;  $p=0,028$ ), что регистрируется ( $>M+SD$  здоровых) у 16% от числа больных и отражено на рис. 1, а гистографическое изображение величины ОВС у больных и здоровых приведено на рис. 2.

По результатам ANOVA/MANOVA на интегральное состояние РСК оказывают достоверное влияние психогенный вариант ( $WR=2,31$ ;  $p=0,027$ ), тип ( $WR=2,11$ ;  $p=0,044$ ), характер течения ( $WR=1,89$ ;  $p=0,025$ ) и тяжесть ( $WR=1,83$ ;  $p=0,031$ ) НЦД, а также степень выраженности вегетативных расстройств ( $WR=7,17$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3).

Как свидетельствует ANOVA, от пола больных зависят параметры ИЛРС ( $D=2,22$ ;  $p=0,048$ ), что отражено на рис. 4.

Необходимо отметить, что средние значения параметров РСК и сурфактантных липидов у больных мужчин и

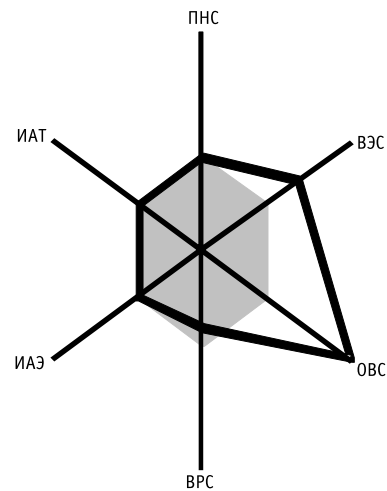


Рис. 1. Изменения показателей РСК у больных с НЦД по сравнению со здоровыми людьми, которые приняты за 100%

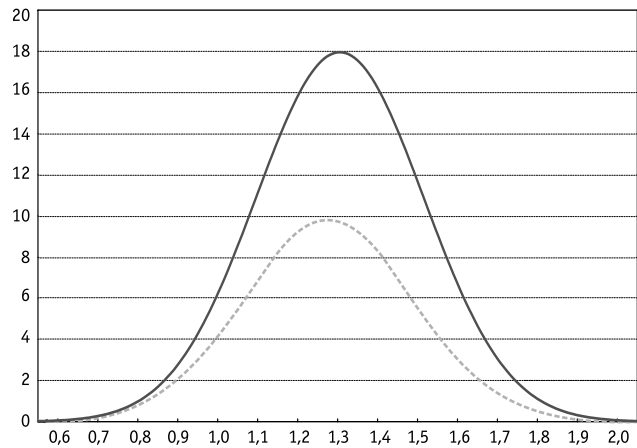


Рис. 2. Гистограммы показателей ОВС у больных с НЦД (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия)

женщин с НЦД мало отличаются между собой (табл. 2 и рис. 5–7).

Однофакторный дисперсионный анализ обнаружил связь показателей ПНС с типом НЦД ( $D=2,11$ ;  $p=0,048$ ), уровнем среднего артериального давления (сАД) ( $D=2,52$ ;

Таблица 1

Показатели РСК у больных с НЦД и здоровых лиц ( $M \pm SD \pm m$ )

Показатель	Группа обследованных		Гендерные отличия	
	здоровые (n=31)	больные (n=94)	t	p
ПНС, мН/м	$43,0 \pm 1,70 \pm 0,31$	$42,8 \pm 1,94 \pm 0,20$	0,59	0,560
ВЭС, мН/м	$23,3 \pm 7,52 \pm 1,35$	$23,9 \pm 7,36 \pm 0,76$	0,42	0,674
ОВС, мПа·с	$1,3 \pm 0,21 \pm 0,02$	$1,4 \pm 0,15 \pm 0,03$	2,22	0,028
ВРС, с	$113,9 \pm 24,88 \pm 4,47$	$113,1 \pm 23,51 \pm 2,43$	0,15	0,883
ИАЭ, о.е.	$1,3 \pm 0,13 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,13 \pm 0,01$	0,05	0,963
ИАТ, %	$22,4 \pm 1,43 \pm 0,26$	$22,4 \pm 1,53 \pm 0,16$	0,16	0,869

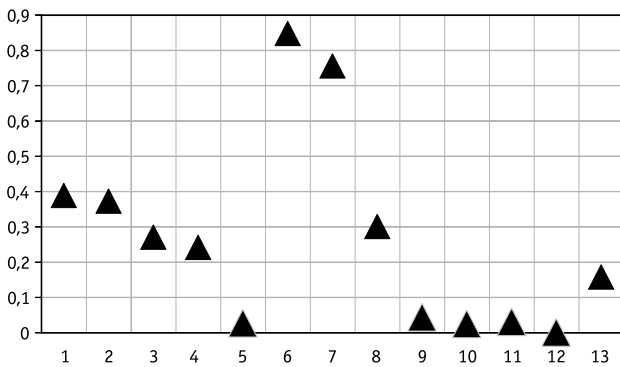


Рис. 3. Достовірність ступені впливу окремих факторів течення НЦД на інтегральне состояние РСК (р WR)

Примечание. Факторы: 1 – пол больных, 2 – возраст больных, 3 – вариант НЦД, 4 – эссенциальная форма НЦД, 5 – психогенная форма НЦД, 6 – инфекционно-токсическая форма НЦД, 7 – дисгормональная форма НЦД, 8 – форма НЦД физического напряжения, 9 – тип НЦД, 10 – характер течения НЦД, 11 – тяжесть НЦД, 12 – степень вегетативных расстройств, 13 – тип вазотонии.

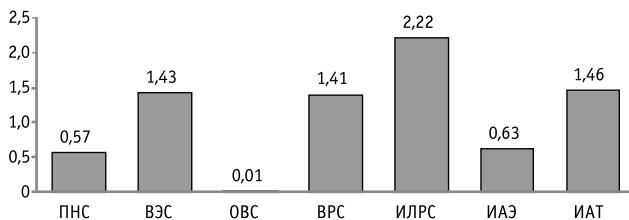


Рис. 4. Степень дисперсионного влияния пола больных с НЦД на отдельные показатели РСК (D)

$p=0,017$ ), наличием атриовентрикулярной блокады 1-й степени ( $D=3,24$ ;  $p=0,003$ ) и диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛж) ( $D=2,08$ ;  $p=0,046$ ). Внутрижелудочковая блокада во многом определяет вязкоупругие свойства сыворотки крови ( $D=1,72$ ;  $p=0,047$ ), а нарушения возбудимости миокарда ( $D=1,64$ ;  $p=0,049$ ), наджелудочковая экстрасистолическая аритмия ( $D=1,69$ ;  $p=0,041$ ), блокада левой ножки пучка Гиса ( $D=2,98$ ;  $p<0,001$ ), изменения аортального клапана ( $D=2,03$ ;  $p=0,009$ ) и гипертрофия миокарда левого желудочка

сердца ( $D=1,77$ ;  $p=0,029$ ) – релаксационные. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия усиливает вискозность сыворотки ( $D=6,84$ ;  $p=0,010$ ). Если агрегационные характеристики эритроцитов от РСК не зависят, то ИАТ тесно связан с вариантом НЦД ( $D=2,74$ ;  $p=0,007$ ), с параметрами периферического сосудистого сопротивления (ПСС) ( $D=2,21$ ;  $p=0,032$ ) и наличием синдрома ранней реполяризации желудочков ( $D=2,42$ ;  $p=0,033$ ).

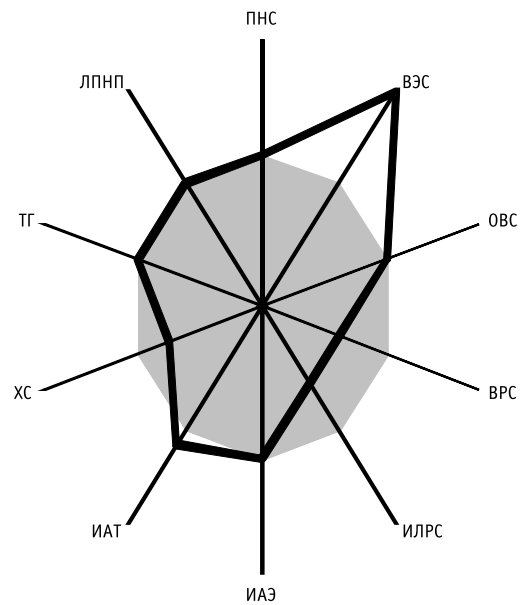


Рис. 5. Изменения показателей РСК и липидов в крови больных с НЦД мужчин по сравнению с женщинами, которые приняты за 100%

Следующим этапом нашей работы стала оценка патогенетической значимости нарушений РСК при НЦД. По данным однофакторного дисперсионного анализа не обнаружено достоверного влияния равновесной (статической) межфазной активности крови (ПНС).

В свою очередь модуль ВЭС воздействует на характер течения заболевания ( $D=3,17$ ;  $p=0,047$ ), ОВС – на ва-

Таблица 2

Показатели РСК и липидов в крови больных с НЦД разного пола ( $M \pm SD \pm m$ )

Показатель	Группа больных		Гендерные отличия	
	мужчины (n=30)	женщины (n=64)	t	p
ПНС, мН/м	42,8±1,97±0,36	42,8±1,95±0,24	0,11	0,909
ВЭС, мН/м	24,8±7,47±1,36	23,5±7,32±0,92	0,80	0,427
ОВС, мПа·с	1,3±0,22±0,04	1,3±0,21±0,03	0,83	0,408
ВРС, с	110,6±29,07±5,31	114,3±20,55±2,57	0,70	0,484
ИЛРС, о.е.	3,0±1,56±0,28	3,1±1,39±0,17	0,23	0,816
ИАЭ, о.е.	1,3±0,11±0,02	1,3±0,13±0,02	0,21	0,833
ИАТ, %	22,5±1,42±0,26	22,4±1,58±0,20	0,44	0,661
Холестерин (ХС), ммоль/л	4,7±0,81±0,15	4,8±0,68±0,09	0,41	0,683
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,3±0,53±0,10	1,3±0,54±0,07	0,72	0,476
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), моль/л	0,4±0,12±0,02	0,4±0,13±0,02	0,14	0,889

риант НЦД ( $D=3,46$ ;  $p=0,011$ ) и параметры рАД ( $D=1,93$ ;  $p=0,014$ ), ВРС – на показатели редуцированного артериального давления (рАД) ( $D=1,69$ ;  $p=0,039$ ), ПСС ( $D=4,38$ ;  $p=0,039$ ), квадратического вегетативного индекса Кердо (КВИК) ( $D=1,79$ ;  $p=0,024$ ) и вариант вазотонии ( $D=3,16$ ;  $p=0,047$ ), индексов агрегации эритроцитов и тромбоцитов – на тяжесть болезни (соответственно  $D=3,34$ ;  $p=0,040$  и  $D=4,81$ ;  $p=0,010$ ), только ИАЭ – на характер течения НЦД ( $D=4,97$ ;  $p=0,008$ ), который также связан со значениями ИЛРС ( $D=3,26$ ;  $p=0,043$ ).

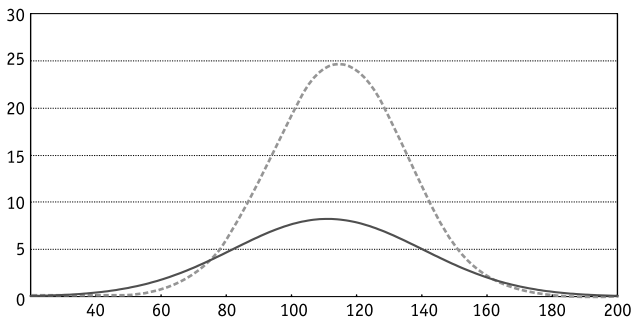


Рис. 6. Гистограммы показателей ВРС у мужчин с НЦД (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия)

Как свидетельствует корреляционный анализ, существует прямая связь показателей КВИК с ПНС ( $r=+0,198$ ;  $p=0,041$ ), а ПСС – с ВРС ( $r=+0,224$ ;  $p=0,033$ ). С учетом ANOVA сделано заключение, имеющее практическую направленность: показатели ВРС  $>140$  с ( $>M+SD$  больных) являются факторами риска высокого ПСС у больных НЦД, а ИАЭ  $>1,5$  о.е. отражает тяжелое течение НЦД физического напряжения ( $>M+SD$  таких пациентов).

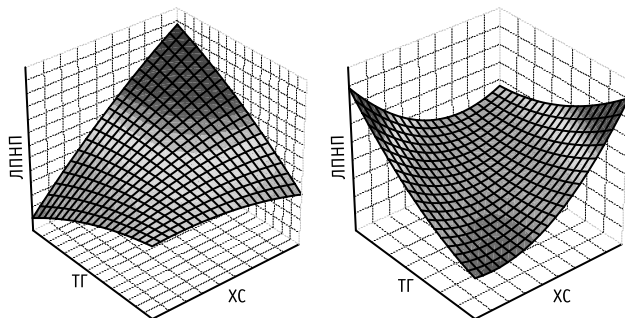


Рис. 7. Гистограммы интегральных показателей липидов в крови больных мужчин (слева) и женщин (справа) с НЦД

Высокие вязкостные свойства крови оказывают воздействие на развитие у больных с НЦД нарушений электрической проводимости сердца ( $D=4,39$ ;  $p=0,039$ ), желудочковой экстрасистолической аритмии ( $D=5,14$ ;  $p=0,026$ ), блокады левой ножки пучка Гиса ( $D=6,13$ ;  $p=0,015$ ) и синдрома ранней реполяризации желудочков ( $D=4,79$ ;  $p=0,031$ ). Релаксационные характеристики сыворотки крови участвуют в патогенетических построениях внутрижелудочковой блокады ( $D=5,38$ ;  $p=0,023$ ), параметры ИЛРС – в формировании гипертрофии миокарда левого предсердия ( $D=4,72$ ;  $p=0,033$ ), ИАТ – при изменениях клапанов и камер сердца (соответственно

$D=16,97$ ;  $p<0,001$  и  $D=16,44$ ;  $p<0,001$ ), формировании ДДЛж ( $191,83$ ;  $p<0,001$ ), наджелудочковой экстрасистолии и пароксизмальной тахикардии ( $D=20,55$ ;  $p<0,001$  и  $D=9,14$ ;  $p=0,003$ ).

Зависимость ПНС от времени существования поверхности обусловлена неравновесным характером процессов адсорбции-десорбции сурфактантов на жидкой границе раздела фаз [1]. В начальный момент времени ( $t=0$ ) поверхностный слой не содержит избытка поверхностно-активных компонентов, т.е. адсорбция равна нулю, а межфазное натяжение раствора и растворителя однозначны. Для крови величина начального ПНС близка к поверхностному натяжению воды ( $70-74$  мН/м) [5].

Особое внимание привлекают вопросы теории дилатационных характеристик поверхностных слоев. Ежегодно увеличивается число работ по исследованию адсорбционно-реологических свойств различных растворов и суспензий *in vitro*. Разрабатываются теоретические модели и методы одновременной оценки равновесного поверхностного натяжения и вязкоэластичных реологических свойств жидкостей, пригодных для медицинских исследований. Выполнена сравнительная оценка применения разных вариантов компьютерной тензиометрии для изучения теории поверхностных вязких и упругих характеристик растворов [6]. Изучаются адсорбционные слои с образованием микроагрегатов на поверхности сыворотки крови под влиянием противоположно заряженных сурфактантов [7].

Сейчас установлено, что липиды *in vitro* способны изменять поверхностные эластичные свойства растворов, значительно ослаблять процессы межфазной активности и параметров ПНС [1]. Накапливаются данные по оценке влияния различных сурфактантов на адсорбционную межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств [8]. Интенсивно изучаются процессы кинетики адсорбции-десорбции растворов протеиновых и липидных сурфактантов [3]. Начаты исследования по изучению теории кинетики процессов адсорбции с перспективой прикладной значимости для медицинской практики [1], а также вязкоэластичные реологические свойства модельных растворов под действием различных сурфактантов, имеющих непосредственное отношение к кардиологии.

На крысах линии Wistar было показано, что ухудшение РСК прямо соотносится с повышением концентраций в крови атерогенных липидов и фибриногена [1]. При разных условиях экспериментов по изучению физико-химических свойств биоматериалов адсорбция на них фибриногена демонстрирует у данного белка как гидрофобные, так и гидрофильные свойства [2]. Гипервязкость крови (а значит, и ее общие реологические свойства) при патологии сердца прямо коррелируют с содержанием в сыворотке фибриногена.

## Выводы

При НЦД нарушаются РСК, которые проявляются достоверным (на 8%) повышением ОВС (регистрируется у 16% от общего числа больных), зависят от инфекцион-

но-токсического варианта и типа заболевания, степени вегетативных расстройств, характера течения и тяжести патологического процесса (гендерные особенности касаются ИЛРС), ПНС, ВЭС, ОВС, ВРС и ИЭТ зависят от отдельных клинических признаков НЦД, при этом изменения вязких и релаксационных свойств крови участвуют в патогенетических построениях болезни (в нарушениях электрической проводимости сердца, в формировании синдрома ранней реполяризации желудочков), а эритроцитарно-тромбоцитарное звено РСК определяет тяжесть болезни, развитие наджелудочной экстрасистолической аритмии, поражение клапанов и камер сердца.

#### Список литературы

1. Кардиология / Г.А. Игнатенко, Е.М. Лаушкина, И.Н. Левада, И.А. Мильнер, Ю.О. Сняченко, А.А. Штутин // Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине: Сб. статей / Под ред. Ю.В. Думанского. – Донецк: Донеччина, 2011. – С. 93–121.
2. Сняченко О.В. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Сняченко. – Донецк: Донеччина, 2011. – 240 с.
3. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound / S. Balocco, O. Basset, G. Courbebaisse, E. Boni // Phys. Med. Biol. – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.
4. Baskurt O. K. *In vivo* correlates of altered blood rheology / O.K. Baskurt // Biorheology. – 2011. – Vol. 45, N 6. – P. 629–638.
5. Filipovic S.R. Dystonia – a disorder of dynamics of brain plasticity modulation? / S.R. Filipovic // Acta Physiol. – 2012. – Vol. 206, N 3. – P. 160–163.
6. Aldosterone receptor inhibition alters the viscoelastic biomechanical behavior of the aortic wall / S.I. Gkizas, E. Apostolakis, E. Pagoulidou, D. Mavrilas // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235, N 3. – P. 311–316.
7. Unaltered blood coagulation and platelet function in healthy subjects exposed to acute hypoxia / M. Mäntysaari, L. Joutsu-Korhonen, M.A. Siimes, S. Siitonen, K. Parkkola, M. Lemponen, R. Lassila // Aviat. Space Environ Med. – 2011. – Vol. 82, N 7. – P. 699–703.
8. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J.A. Spaan, C.F. Schmidt // Phys. Biol. – 2009. – Vol. 6, N 2. – S. 025014.
9. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts / M. Zurowski, W.M. McDonald, S. Fox, L. Marsh // Mov. Disord. – 2013. – Vol. 28, N 7. – P. 914–920.
10. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients / M. Zygmuntowicz, A. Owczarek, A. Elibol, J. Chudek // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2012. – Vol. 122, N 7–8. – P. 333–340.

#### Зміна реологічних параметрів крові у хворих на нейроциркуляторну дистонію

Г.А. Игнатенко, І.В. Мухін, В.Г. Гавриляк, К.І. Молдованова

**РЕЗЮМЕ.** При нейроциркуляторній дистонії (НЦД) порушуються реологічні властивості крові, які проявляються підвищенням в'язкості, залежать від інфекційно-токсичного варіанту і типу захворювання, ступеня вегетативних розладів, характеру перебігу, тяжкості патологічного процесу, деяких параметрів реології, окремих клінічних ознак НЦД. Зміни в'язкісних і релаксаційних властивостей беруть участь у патогенетичних механізмах формування захворювання, а еритроцитарно-тромбоцитарна ланка визначає її тяжкість, розвиток надшлуночкової екстрасистолическої аритмії і ремоделювання міокарда.

**Ключові слова:** нейроциркуляторна дистонія, реологічні властивості крові.

#### Change of blood rheology in patients with neurocirculatory dystonia

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.G. Gavrilyak, E.I. Moldovanova

**SUMMARY.** Abnormalities of blood rheology have been demonstrated in the patients with neurocirculatory dystonia which show themselves in an increased viscosity, depend on the infectious-toxic option and type of disease, degree of autonomic disorders, disease course, severity of the pathological process, some parameters of rheology, and individual clinical signs of neurocirculatory dystonia. Changes in the viscosity and relaxation properties are involved in the pathogenetic mechanisms of formation of the disease, while the erythrocyte-platelet unit determines its severity, development of ventricular extrasystole and myocardial remodeling.

**Key words:** neurocirculatory dystonia, rheological properties of blood.

**Адрес для переписки:**

Игорь Витальевич Мухин

Национальный медицинский университет им. М. Горького

83003, Донецк, просп. Ильича, 16