

Георгинова
Ольга Анатольевна

Гемореологические нарушения
у больных волчаночным нефритом

14.01.04 — внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2013

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

академик РАН и РАМН

доктор медицинских наук, профессор

Николай Алексеевич Мухин

доктор биологических наук

Ирина Анатольевна Соколова

Официальные оппоненты:

Надежда Александровна Шостак, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Владимир Игоревич Ершов, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 27 марта 2014 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д212.203.18 при ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая больница №64).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан 20 февраля 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Гайрат Калувевич Киякбаев

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Изменения реологических свойств крови и процессов агрегации и деформации эритроцитов могут существенно влиять на циркуляцию крови в микрососудах, и, тем самым, способствовать активации и повреждению сосудистого эндотелия, приводя к развитию и прогрессированию ишемии и фиброзу органов. При системной красной волчанке (СКВ) гемореологические нарушения свойственны всем больным [Смыр К.В., 2008; Соколова И.А. и др., 2008; Краснова Т.Н. и др., 2009; Козловская Л.В. и др., 2010; Емануйлова Н.В., 2011; Ernst E. *et al.*, 1991; Rosenson, R.S. *et al.*, 2001; Vaya A. *et al.*, 2008]. Значимые изменения гемореологических показателей отмечены и при хронических гломерулонефритах, особенно протекающих с нефротическим синдромом [Смыр К.В., 2008; Козловская Л.В. и др., 2010]. Среди причин увеличения основного гемореологического параметра — вязкости крови — важное значение придают белковой дискразии (гипо- / диспротеинемии и гиперфибриногенемии), характерной как для хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом, так и для СКВ [Rosenson R.S. *et al.*, 2001; Vaya A. *et al.*, 2008]. Однако особенности гемореологических изменений при поражении почек у больных СКВ — волчаночном нефрите — не изучены.

Наряду с протеинурией и гипо- / диспротеинемией важное значение как маркеру активности волчаночного нефрита придаётся гематурии [Тареева И.Е., 2000; Moreno, J.A. *et al.*, 2012; Moreno J.A., *et al.*, 2013]. Известные в настоящее время механизмы развития гематурии связывают, в основном, с нарушением локально-почечных процессов; при этом не учитывается возможное изменение свойств самих эритроцитов, характерное не только для волчаночного нефрита, но и для других форм хронического гломерулонефрита, протекающих с гематурией, особенно для IgA-нефрита [Lai K.N., 2012; Moreno J.A. *et al.*, 2012; Novak J. *et al.*, 2012]. На стадии активности СКВ эритроциты вовлекаются в иммунновоспалительные реакции за счёт осаждения на их мембранах компонентов комплемента, антител к кардиолипинам и иммуноглобулинов разных классов, что клинически может проявляться, в частности, анемией [Giannouli, S. *et al.*, 2006]. О влиянии циркулирующих в потоке эритроцитов с изменёнными свойствами на выраженность гематурии данных нет.

Гемореологические нарушения обладают прогностической значимостью при таких заболеваниях как сахарный диабет, тяжёлые термические травмы и др. [Кузник Б.И., 2010; Булаева С.В., За-

мышляева А.В., 2012; Лыченко С.В., 2012; Marossy A. *et. al.*, 2009]. Данные о предикторном значении гемореологических параметров на течение СКВ, в том числе и с поражением почек (волчаночном нефрите), отсутствуют.

Цель исследования

Определить диагностическую значимость и предикторное значение гемореологических нарушений у больных системной красной волчанкой (СКВ) с поражением почек (волчаночным нефритом — ВН).

Задачи исследования

1. Охарактеризовать гемореологические изменения в зависимости от степени активности системной красной волчанки.
2. Исследовать степень нарушения деформационных свойств эритроцитов и их агрегации у больных с поражением почек в зависимости от активности волчаночного нефрита.
3. Определить взаимосвязь между изменением гемореологических параметров и выраженностью гематурии.
4. На основании сравнения гемореологических свойств у больных активными формами волчаночного нефрита и IgA-нефритом определить диагностическую значимость гематурии для оценки активности волчаночного нефрита.
5. Определить предикторное значение гемореологических показателей.

Научная новизна

- Впервые произведен комплексный анализ микрогемореологических свойств у больных СКВ, в том числе при волчаночном нефрите, и показано, что процесс агрегации эритроцитов зависит от активности болезни.
- Впервые отмечено, что изменение деформационных свойств эритроцитов характерно для всех больных СКВ, независимо от стадии активности заболевания, но наиболее выраженные изменения зафиксированы при поражении почек — активном волчаночном нефрите с нефротическим синдромом в сочетании с анемией.

- Впервые продемонстрировано, что быстрое образование крупных эритроцитарных агрегатов высокой прочности свидетельствует о неблагоприятном течении волчаночного нефрита.
- Впервые на основании бинарно-логистической регрессии определены как клинические, так и гемореологические показатели, обладающие прогностической ценностью для характеристики течения волчаночного нефрита.

Практическая значимость

Изучение гемореологических показателей у больных СКВ с поражением почек позволяет уточнять прогноз течения болезни и адекватность проводимой терапии. Анализ гемореологических параметров при заболевании позволяет своевременно диагностировать возникновение микроциркуляторных нарушений и оценить риск развития гиперагрегационного синдрома. Выявлены гемореологические предикторы неблагоприятного течения волчаночного нефрита.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У больных СКВ выявляются нарушения реологических свойств крови — повышение ее вязкости, ухудшение деформационных свойств эритроцитов, ускоренное образование крупных эритроцитарных агрегатов. Аномалии процессов агрегации-деагрегации максимально выражены у больных в период обострения, и зависят от стадии активности заболевания.
2. У больных с волчаночным нефритом, по мере нарастания признаков активности заболевания, ухудшаются деформационные и агрегационные свойства эритроцитов, что максимально выражено у больных с активным волчаночным нефритом.
3. Выраженность гематурии у больных волчаночным нефритом прямо коррелирует с размером эритроцитарных агрегатов, в то время как у больных с IgA-нефритом при сопоставимом уровне гематурии такая корреляция отсутствует.
4. Наиболее тяжёлые гемореологические изменения отмечаются у больных активным волчаночным нефритом с сопутствующей анемией, у которых образуются крупные эритроцитарные агрегаты повышенной гидродинамической прочности и максимально снижена способность эритроцитов к деформации.

5. При обострении волчаночного нефрита образование крупных эритроцитарных агрегатов повышенной прочности является признаком дальнейшего неблагоприятного течения заболевания.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертации используются в лечебной работе клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и практической реализации, включая выполнение лабораторной части, до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах, а также их внедрение в практику. Автором был лично выполнен сбор архивного материала, формирование базы данных, аналитическая и статистическая обработка полученных данных.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы проведена 25 сентября 2013 года на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедры терапии и профессиональных болезней медико-профилактического факультета, кафедры нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей, отдела нефрологии НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. Материалы диссертации докладывались на семи конференциях.

1. IV Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). Москва, 4–6 февраля 2009 г.;
2. VI Международной конференции по гемореологии и микроциркуляции», Ярославль, 10–13 июня 2009 г.;
3. VII съезд научного общества нефрологов России, 19–22 октября 2010 г., Москва;
4. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2011», 11–15 апреля 2011 г., Москва;

5. Восьмая международная конференция (со школой для молодых ученых) системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения), 10–15 июня 2011 г., Ярославль;
6. European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association, 2011, 23–26.06.2011, Praga, the Czech Republic;
7. Пятая всероссийская школа-конференция по физиологии кровообращения, Москва, 2012 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 — в иностранной печати.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 93 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 17 рисунками. Библиографический указатель включает 265 источников, из них 47 — отечественных и 218 — зарубежных.

База проведения исследования

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (заведующий кафедрой и директор клиники — академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор Н.А. Мухин).

Измерение гемореологических показателей проводили в лаборатории биомеханики НИИ механики Московского Государственного Университета имени М.В.Ломоносова (заведующий лабораторией — к.ф.-м.н. А.А. Шахназаров).

Содержание работы

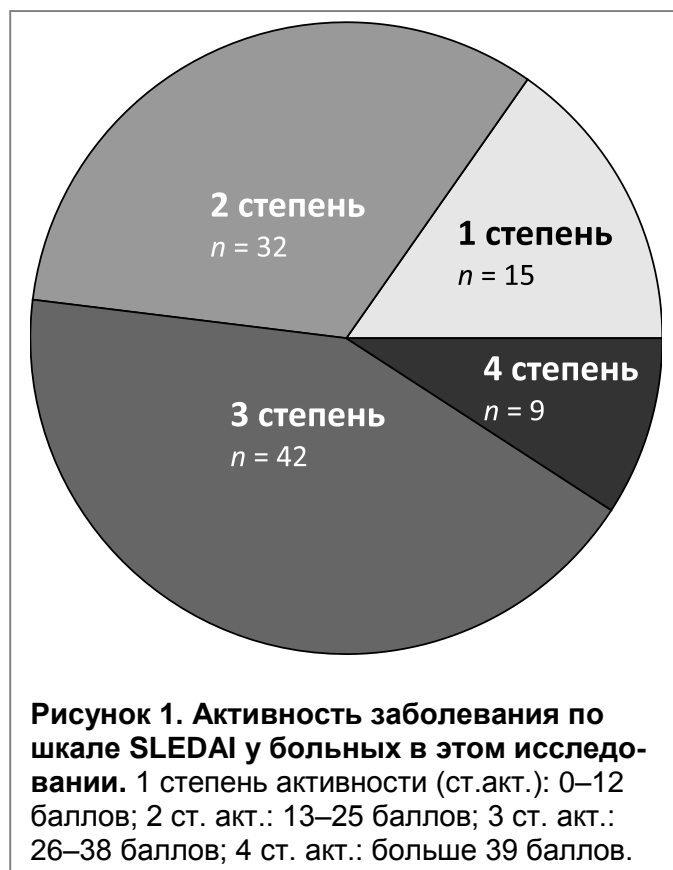
Материал и методы исследования

Общая характеристика обследованных больных

В исследование вошли 98 больных СКВ (26 мужчин и 72 женщины в возрасте 34 ± 13 лет). У 85 из них было выявлено поражение почек — волчаночный нефрит (ВН). Группу сравнения составили 24 больных IgA-нефритом (11 мужчин и 13 женщин в возрасте 30.5 ± 11.5 лет), а также 66 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по полу и возрасту и далее обозначаемых как «контроль». Среди больных ВН активные формы заболевания были отмечены у 46 больных, у 18 из них поражение почек сочеталось с анемией. Всем больным проводили стандартное обследование, которое включало:

- изучение анамнеза и клинических данных;
- лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, анализ мочи по Нечипоренко;
- биохимические показатели сыворотки крови: общий белок, альбумин, креатинин, глюкоза, липидный профиль;
- иммунологические показатели: иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG, общая гемолитическая активность комплемента, антитела к нативной и двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипинам классов IgM, и IgG;
- коагулограмма.

На основании данных обследования рассчитывался индекс активности СКВ — SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [Bombardier C *et al.*, 1992]. В зависимости от степени активности заболевания, больные были разделены на четыре группы (см. рис. 1).



Специальные методы

У всех больных было проведено измерение гемореологических параметров: показателей вязкости крови, гематокрита, кинетики спонтанной агрегации эритроцитов и их дезагрегации в сдвиговом потоке (путем регистрации обратного светорассеяния), деформационных свойств эритроцитов (методом эктацитометрии в автоматическом коаксиально-цилиндрическом лазерном агрегометре-деформометре «LADЕ»; РеоМедЛаб, Россия; реологический зазор — 0.9 мм, $\lambda=650$ нм). Для измерений использовали пробы крови со стандартизованным гематокритом, равным 40%. При этом рассчитывали следующие показатели:

Параметры, характеризующие агрегацию эритроцитов:

- T — время агрегации эритроцитов;
- kTn — скорость протекания самых начальных моментов процесса агрегации.

Параметры, характеризующие прочность агрегатов эритроцитов:

- $I_{2.5}$ — прочность самых крупных эритроцитарных агрегатов;
- β — прочность основной массы эритроцитарных агрегатов.

Параметры, характеризующие деформационные свойства эритроцитов в сдвиговом потоке:

- tga — интенсивность деформации эритроцитов при ускорении потока;
- ID_{max} — максимальная растяжимость эритроцитов.

Статистическая обработка

Математическую обработку полученных данных производили с использованием программы SPSS 15. Оценка характера распределения осуществлялась с использованием теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk). Достоверность различий средних значений при нормальном распределении оценивали с помощью дисперсионного анализа для независимых выборок (One-Way ANOVA). При различии средних значений, их дальнейшее множественное сравнение (Post Hoc Comparisons) проводили с помощью критерия Шеффе (Scheffe). Непараметрический анализ осуществлялся с использованием критерия Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis). Корреляционный анализ проводился с использованием статистики Spearman.

Для анализа различий между двумя группами данных использовали непарный t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Предикторы динамики развития заболевания определялись с использованием бинарной логистической регрессии. Рассчитывали вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от значения клинико-лабораторных и гемореологических показателей. Вероятность наступления этого события рассчитывалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$. В этом уравнении X_i — значения независимых показателей, b_i — коэффициенты, a — некоторая константа. При $p < 0.5$ предполагается, что событие не наступит; в противном случае предполагается реализация события.

Данные считались достоверно различными при допустимой вероятности ошибки $p < 0.05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

1. Гемореологические показатели у больных СКВ

Для всех больных СКВ было характерно существенное ухудшение реологических свойств крови: заболевание сопровождалось повышением вязкости цельной крови при стандартизованном гематокрите (40%). При этом существенных изменений вязкости плазмы обнаружено не было (табл. 1), что позволило в дальнейшем считать основной причиной повышения вязкости нарушение свойств самих эритроцитов. При световой микроскопии крови патологических форм эритроцитов выявлено не было.

Таблица 1. Основные гемореологические показатели у больных СКВ с разной активностью заболевания (SLEDAI).

Группа	Вязкость крови при стандартизованном гематокрите (мПа·с)	Исходный гематокрит (%)	Вязкость плазмы крови (мПа·с)
Контроль	3.45±1.07	40±3	1.57±0.31
1 ст. акт.	4.31±1.56*	39±4	1.61±0.34
2 ст. акт.	3.56±1.41*	38±4	1.58±0.20
3 ст. акт.	3.28±1.25	37±5	1.60±0.32
4 ст. акт.	4.67±1.90*,^,\$	34±4*,^	1.55±0.21

* — $p < 0.05$ по сравнению с контролем, ^ — $p < 0.05$ по сравнению с группой «1 ст. акт.», \$ — $p < 0.03$ по сравнению с группой «3 ст. акт.».

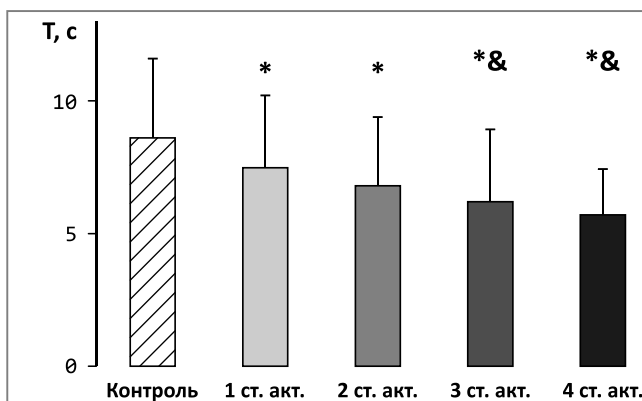


Рисунок 2. Время спонтанной агрегации эритроцитов (Т). * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, & — $p < 0,01$ по сравнению с «1 ст. акт.».

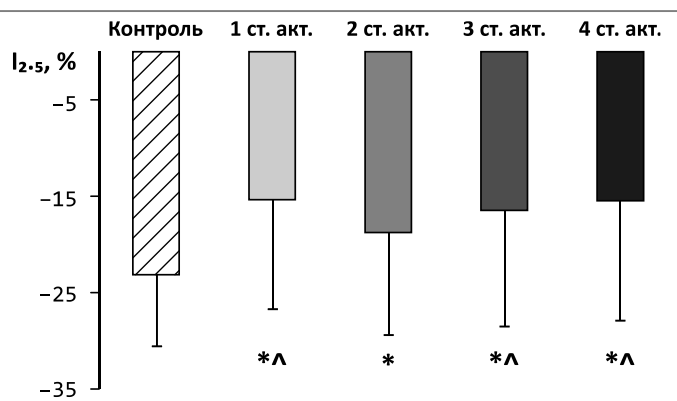


Рисунок 3. Прочность крупных агрегатов эритроцитов (I_{2.5}). * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ^ — $p < 0,05$ по сравнению с «2 ст. акт.».

Анализ процессов агрегации-деагрегации эритроцитов показал, что по мере нарастания активности заболевания увеличивалось время образования эритроцитарных агрегатов (Т; рис. 2), их прочность (I_{2.5}; рис. 3) и размер (А; рис. 4).

Деформационные свойства эритроцитов ухудшались у всех больных СКВ, независимо от степени активности заболевания (SLEDAI) (см. рис. 5 и рис.6).

При сравнении гемореологических параметров

у больных в ремиссии (активность по SLEDAI 0–12) и у больных, находящихся на стадии обострения (суммарный балл по SLEDAI больше 13), оказалось, что на время образования эритроцитарных агрегатов (Т) влияют повышение концентрации фибриногена, повышение концентрации антител к ДНК, а также снижение концентрации альбумина (см. рис. 7).

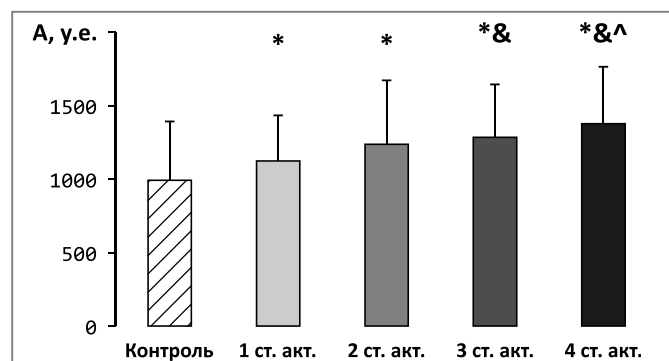
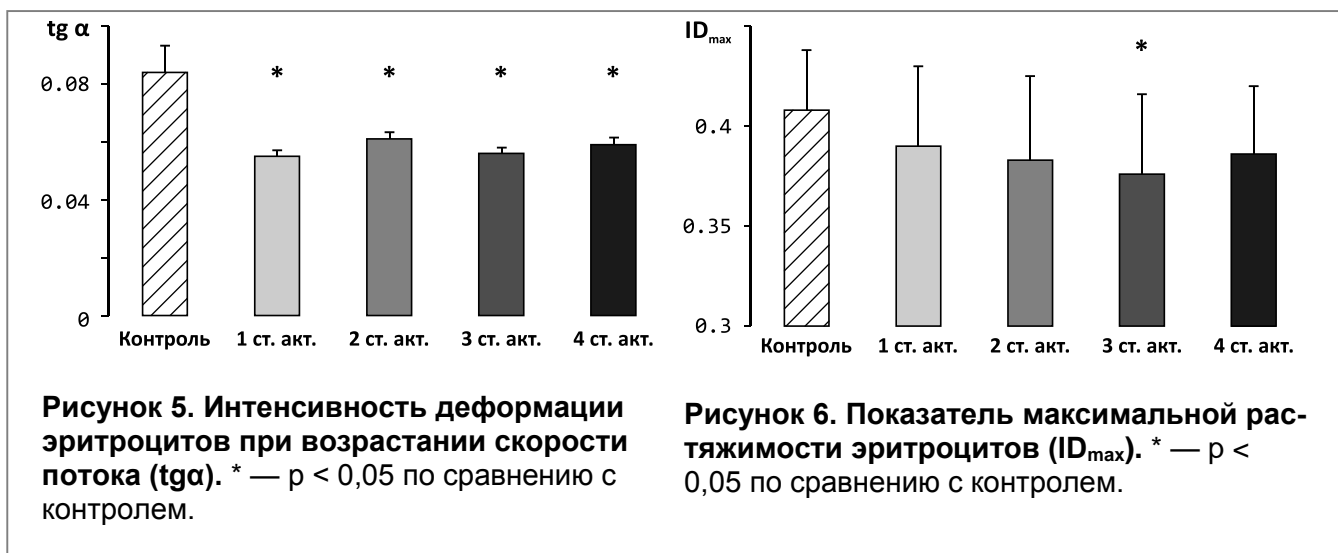


Рисунок 4. Эффективный размер эритроцитарных агрегатов (А). * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, & — $p < 0,01$ по сравнению с «1 ст. акт.», ^ — $p < 0,05$ по сравнению со «2 ст. акт.».

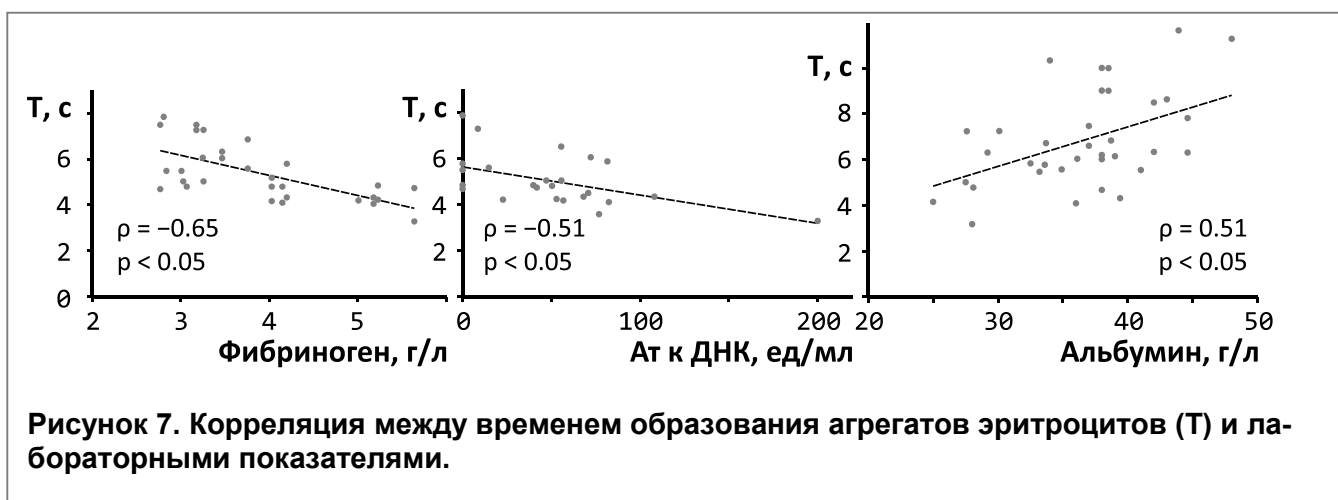


Для разных стадий СКВ, в том числе и для стадии ремиссии, была показана прямая корреляционная связь между концентрацией IgA в сыворотке крови и показателем гидродинамической прочности эритроцитарных агрегатов (β ; рис. 8), что определило необходимость последующего сравнения гемореологических показателей у больных ВН и IgA-нефропатией.

2. Гемореологические изменения у больных волчаночном нефритом

Повышение вязкости крови было характерно для всех больных ВН ($n=85$) и IgA-нефропатией ($n=24$) (рис. 9). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с активными формами ВН (аВН НС и аВН МС).

У всех больных ВН было отмечено ускоренное образование эритроцитарных агрегатов (уменьшение T), причем, максимально быстро сборка агрегатов происходила в группе больных с нефротическим синдромом (аВН НС) (рис. 10).



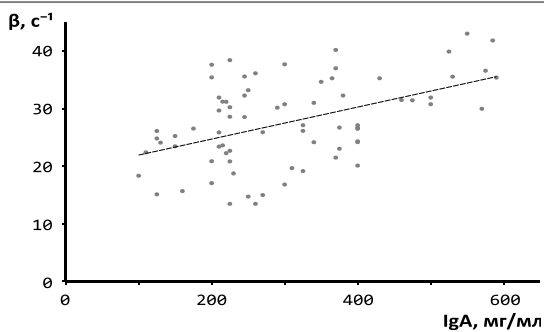


Рисунок 8. Корреляция между IgA и прочностью эритроцитарных агрегатов (β) у больных СКВ.

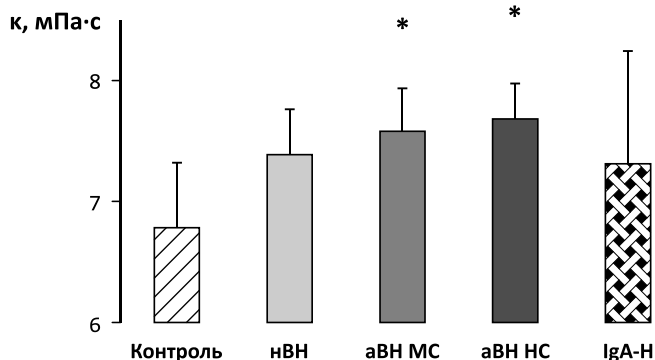


Рисунок 9. Вязкость крови (κ) у больных ВН разной степени активности заболевания и у больных IgA-нефритом. Обозначения: нВН — неактивный ВН (n=39), aВН МС — активный ВН с мочевым синдромом (n=40), aВН НС — активный ВН с нефротическим синдромом (n=6), IgA-Н — IgA-нефрит (n=24).

* — $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

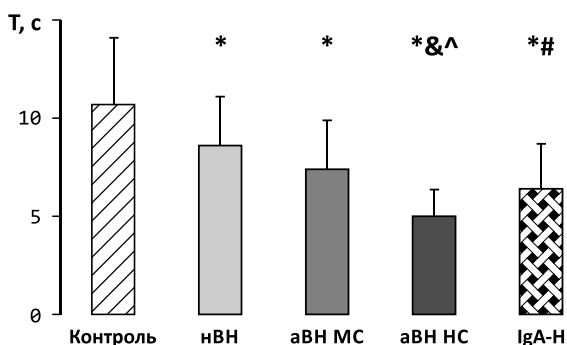


Рисунок 10. Время агрегации эритроцитов (T) у больных ВН разной степени выраженности и больных IgA-нефритом. * — $p < 0.05$ по сравнению с контролем, & — $p < 0.01$ по сравнению с «IgA-Н», # — $p < 0.01$ по сравнению с «нВН», ^ — $p < 0.01$ по сравнению с «aВН МС».

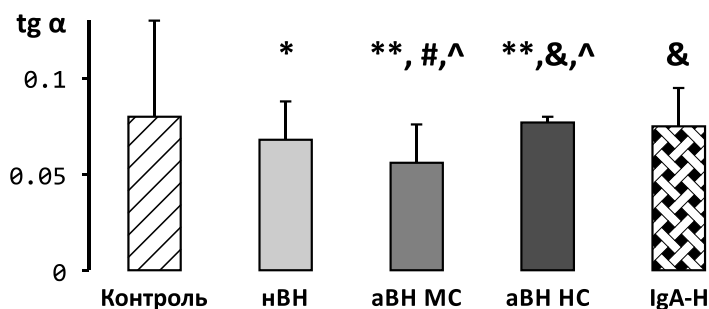
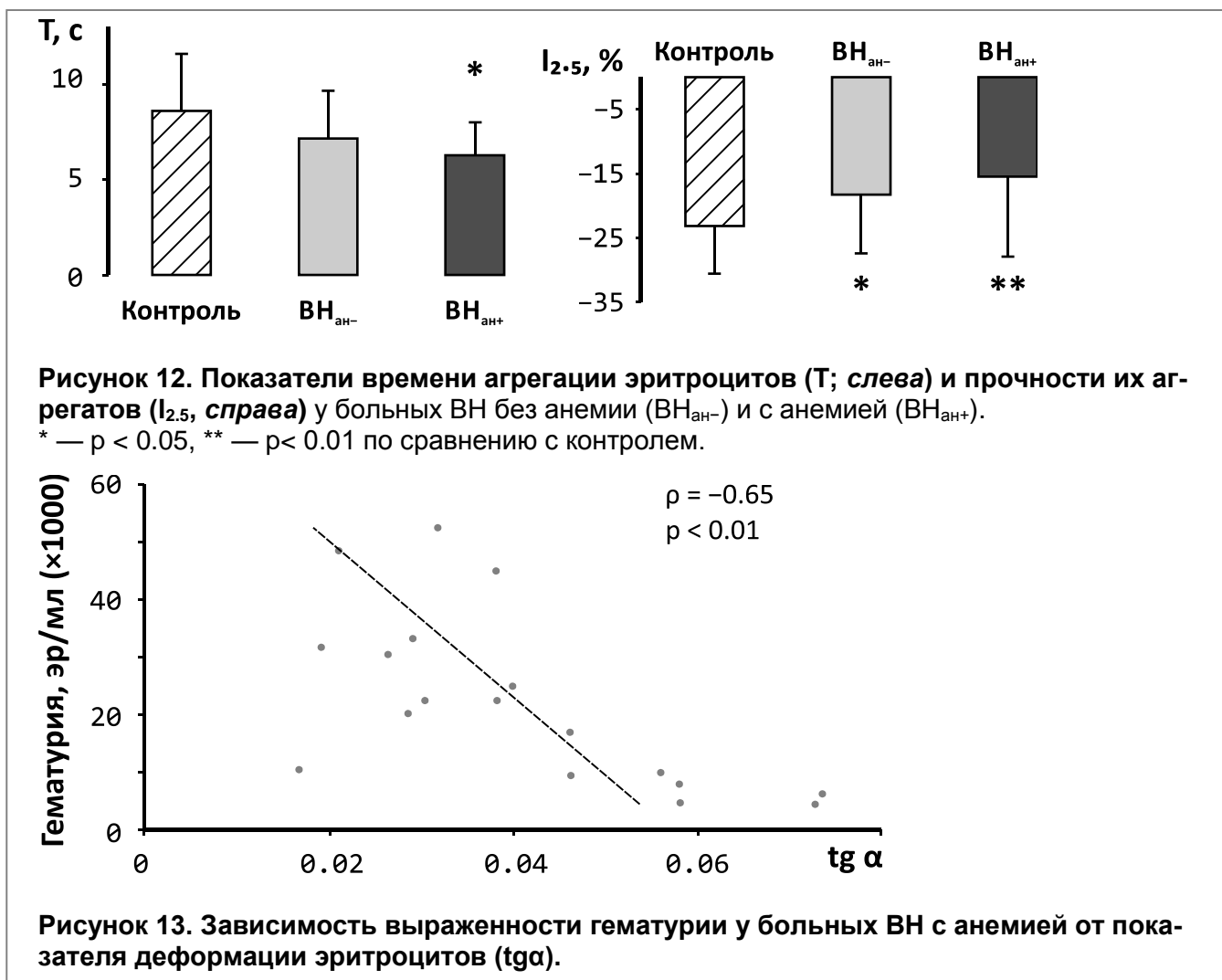


Рисунок 11. Интенсивность деформации эритроцитов при возрастании скорости потока ($tg\alpha$). * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ по сравнению с контролем, # — $p < 0.01$ по сравнению с нВН, & — $p < 0.05$ по сравнению с aВН МС, ^ — $p < 0.01$ по сравнению с IgA-Н.

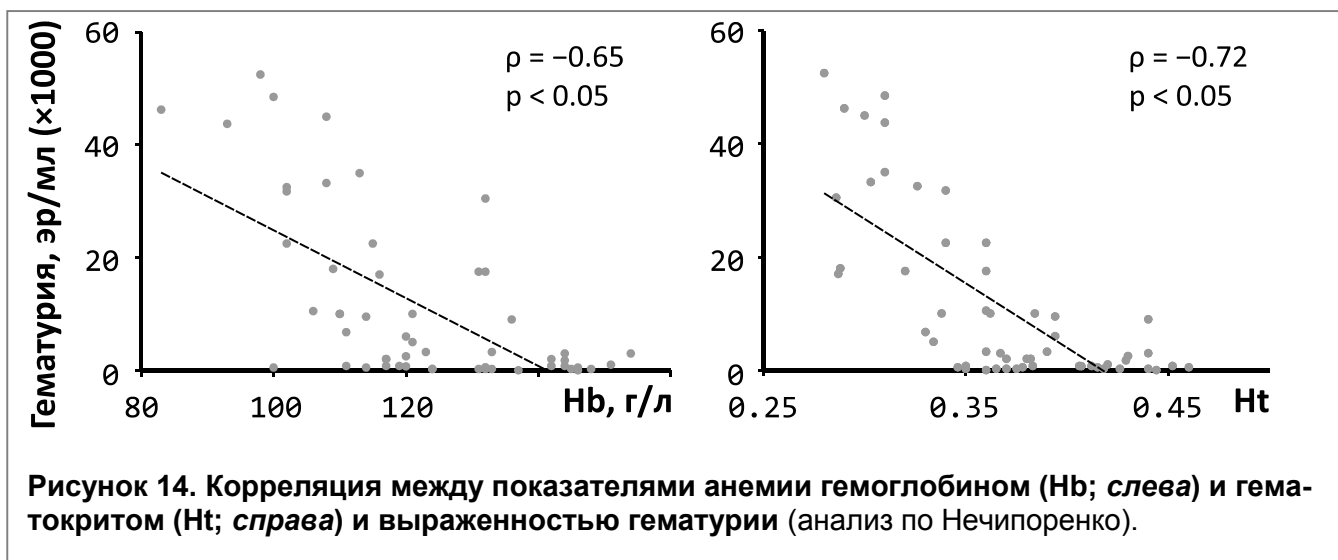
Деформационные свойства эритроцитов как при ВН, так и при IgA-нефрите ухудшались у всех больных (рис. 11). Наличие анемии усугубляло нарушение как агрегации эритроцитов, так и их деформационных свойств: за кратчайшее время (T) образовывались эритроцитарные агрегаты увеличенной прочности ($I_{2.5}$) (рис. 12).



Наиболее выраженные нарушения деформационных свойств были отмечены в группе больных с активным ВН и сопутствующей анемией (ВН_{ан+}): в группах «контроль», «ВН_{ан-}» и «ВН_{ан+}» средние значения tg α составили 0.0759 ± 0.0193 , $0.0586 \pm 0.0216^*$ и $0.0520 \pm 0.0259^*$ (* — $p < 0.05$ по сравнению с контролем). В группе больных ВН с анемией была получена корреляция между показателем интенсивности деформации эритроцитов (tg α) и выраженностью гематурии ($\rho = -0.65$, $p < 0.01$) (рис.13).

Было показано также, что имеется взаимосвязь между анемией и выраженностью гематурии — по мере нарастания анемии усиливалась выраженность гематурии (рис. 14).

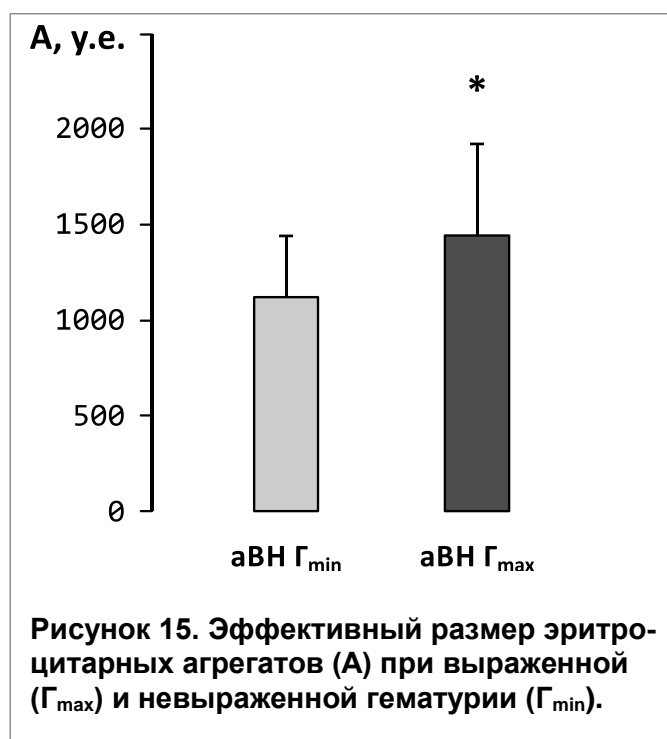
Размер эритроцитарных агрегатов (А) был существенно увеличен у больных с выраженной гематурией (более 10 эр/мл при анализе по Нечипоренко; рис. 15).



Корреляционной связи между размером эритроцитарных агрегатов и гематурией в группе больных с IgA-нефритом выявлено не было ($\rho=0.04$).

3. Взаимосвязь между изменением гемореологических параметров и выраженностью гематурии

У 43 больных активным ВН, прослеженных в динамике (в течение 8–24 недель), была обнаружена тесная связь между размером эритроцитарных агрегатов (А) и выраженностью гематурии (рис. 16). У больных с более высокой исходной способностью эритроцитов агрегировать (А₁) и в дальнейшем («Гематурия (2)») отмечалось нарастание гематурии.



4. Предикторное значение гемореологических параметров для оценки динамики течения СКВ

Для выявления предикторного значения гемореологических показателей были отобраны 15 больных, находящихся в ремиссии при первом базовом обследовании (СКВ_р). Повторное обследование больных проводилось через 6 недель. К этому моменту у 7 больных развилось обострение (СКВ_{р-}), у 8 больных сохранилась ремиссия (СКВ_{р+}) (рис. 17).

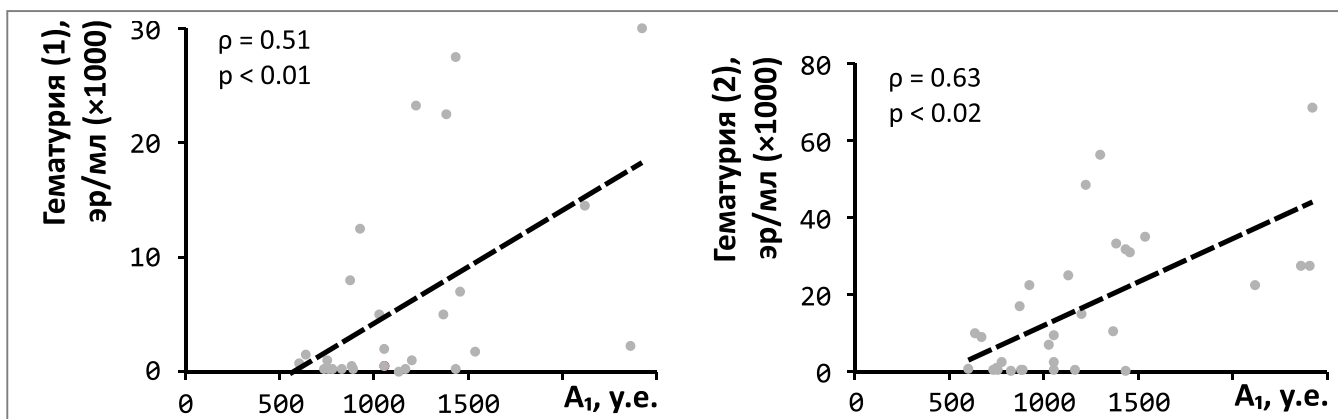


Рисунок 16. Корреляция между исходным размером эритроцитарных агрегатов (A_1) и выраженностью гематурии в динамике (гематурия (1) и гематурия (2)).

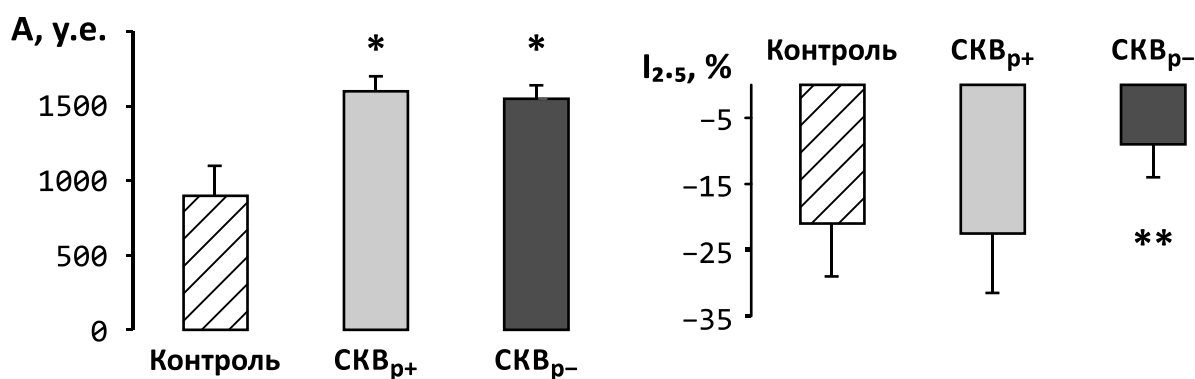


Рисунок 17. Показатели агрегации-деагрегации эритроцитов (размер эритроцитарных агрегатов A и прочность крупных агрегатов $I_{2.5}$) у больных с разным исходом заболевания. СКВ_{p-} — ремиссия, СКВ_{p+} — обострение.

* — $p < 0.01$, ** — $p < 0.001$ по сравнению с контролем.

Оказалось, что обострению заболевания предшествовало образование крупных эритроцитарных агрегатов (A) повышенной прочности ($I_{2.5}$), в то время как у больных с сохраняющейся ремиссией прочность хоть и крупных эритроцитарных агрегатов была сопоставима с контрольными данными.

5. Диагностическая ценность гемореологических и клинических показателей для больных волчаночным нефритом

С использованием бинарной логистической регрессии была рассчитана вероятность наступления ремиссии заболевания; при расчёте использовали стандартные и гемореологические параметры.

Оказалось, что на прогноз значимо влияют три биохимических показателя: сывороточный альбумин, общий белок и фибриноген и три гемореологических: начальная скорость формирования агрегатов (κTn), размер эритроцитарных агрегатов (A) и показатель их гидродинамической прочности ($I_{2.5}$) (табл. 2).

Таблица 2. Параметры “b” и “a”, позволяющие рассчитать вероятность последующего улучшения состояния у больных волчаночным нефритом (данные для трёх клинических и трёх гемореологических показателей).

	b	p < ...	константа (a)	p < ...	примеры расчёта
Альбумин	-0.644	0.000	27.987	0.000	уравнение 1
Общий белок	-0.370	0.000	25.929	0.000	уравнение 2
Фибриноген	1.568	0.004	-4.436	0.007	уравнение 3
кТн	3.298	0.015	-1.199	0.047	уравнение 4
I _{2.5}	0.064	0.010	1.537	0.009	уравнение 5
A	0.001	0.035	-1.139	0.008	уравнение 6

Примеры расчёта для тестируемых (трёх клинических и трёх гемореологических) показателей:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = -0.644 \times [\text{альбумин}] + 27.987 \quad (\text{уравнение 1})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = -0.370 \times [\text{общий белок}] + 26.929 \quad (\text{уравнение 2})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = 1.568 \times [\text{фибриноген}] - 4.436 \quad (\text{уравнение 3})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = 3.298 \times \text{кТн} - 1.199 \quad (\text{уравнение 4})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = 0.064 \times I_{2.5} + 1.537 \quad (\text{уравнение 5})$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = 0.001 \times A - 1.139 \quad (\text{уравнение 6})$$

Путем подстановки в данные уравнения определенных нами параметров “b” и “a”, а также значения биохимического или гемореологического показателя, присущего данному больному, в каждом конкретном случае можно рассчитать вероятность (p) наступления у него ремиссии.

Выводы

1. У больных системной красной волчанкой, независимо от стадии болезни, отмечается ухудшение деформационных свойств эритроцитов, а нарушение процессов агрегации-деагрегации эритроцитов проявляется в период обострения и зависит от активности заболевания.

2. При поражении почек, при наибольшей активности волчаночного нефрита максимально ухудшаются деформационные свойства эритроцитов и усиливается их агрегация (уменьшается растяжимость клеток, увеличивается размер и прочность эритроцитарных агрегатов).
3. Выраженность гематурии при волчаночном нефрите прямо коррелирует с образованием максимально крупных эритроцитарных агрегатов ($\rho=0.63$, $p < 0.01$), в то время как при IgA-нефрите при сопоставимом уровне гематурии такая корреляция отсутствует ($\rho=0.04$).
4. Максимальное усиление агрегации эритроцитов обнаружено у больных волчаночном нефритом с выраженной гематурией в сочетании с анемией, что является маркером активности заболевания и свидетельствует о значении изменений свойств эритроцитов в патогенезе гематурии.
5. Предвестником обострения волчаночного нефрита является быстрое образование крупных и прочных эритроцитарных агрегатов.

Практические рекомендации

Для больных СКВ характерно нарушение деформационных свойств эритроцитов и на стадии клиничко-лабораторной ремиссии заболевания, что косвенно подтверждает прогредиентное течение иммуновоспалительных процессов и может служить обоснованием необходимости постоянного приёма иммуносупрессивных препаратов в поддерживающей дозе.

При высокой степени активности СКВ (SLEDAI >13 баллов) отмечается значительное ухудшение деформационных свойств эритроцитов и, особенно, усиление их агрегации (увеличение параметров T, β , I_{2.5}), что обосновывает назначение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Образование у больных СКВ крупных и аномально прочных эритроцитарных агрегатов предвещает обострение почечного процесса и максимально выражено при высокой активности заболевания, клинически проявляющейся активным волчаночным нефритом с анемией.

Гемореологические параметры (скорость начала сборки агрегации эритроцитов, доля эритроцитарных агрегатов, распадающаяся при минимальной скорости сдвига, размер эритроцитарных агрегатов), наряду с общепризнанными клиническими показателями (сывороточный альбумин, общий белок, фибриноген) позволяют более точно предсказать характер течения заболевания и оценить адекватность проводимой терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Соколова И.А., Краснова Т.Н., Георгинова О.А., Гафарова М.Э., Рыкова С.Ю., Шахназаров А.А. Гемореологические особенности больных с разными клиническими проявлениями системной красной волчанки. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* **2008**. — №3 (27). — с. 45–54;
2. Соколова И.А., Краснова Т.Н., Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Гафарова М.Э., Шахназаров А.А. Гемореологический статус больных системной красной волчанкой с гематурическим синдромом. // *Тромбоз, гемостаз и реология* **2008**. — №4 (36). — с. 24–29;
3. Краснова Т.Н., Соколова И.А., Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Гафарова М.Э., Шахназаров А.А., Никифорова Н.В., Рощупкина С.В. Реологические свойства крови у больных волчаночным нефритом. // *Клиническая нефрология* **2009**. — №4. — с. 41–46;
4. Соколова И.А., Краснова Т.Н., Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Шахназаров А.А. Микрореологические нарушения – фактор, способствующий анемии у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом? // *Сборник тезисов IV Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием)*. Москва, 4–6 февраля 2009 г. — с. 475–476;
5. Гафарова М.Э., Рыкова С.Ю., Георгинова О.А., Краснова Т.Н., Соколова И.А. Гемореологические особенности обострения системной красной волчанки (СКВ). // *Сборник тезисов VI Международной конференции по гемореологии и микроциркуляции*, Ярославль, 10–13 июня 2009 г.;
6. Рыкова С.Ю., Гафарова М.Э., Георгинова О.А., Краснова Т.Н., Соколова И.А. Нарушение реологических свойств эритроцитов как самостоятельный фактор риска для больных системной красной волчанкой (СКВ). // *Сборник тезисов VI Международной конференции по гемореологии и микроциркуляции*, Ярославль, 10–13 июня 2009 г.;
7. Георгинова О.А., Рыкова С. Ю. Микрореологические нарушения у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. // *Тромбоз, гемостаз, реология* **2009**. — №4. — с. 48–56;
8. Георгинова О.А., Краснова Т.Н., Соколова И.А., Рыкова С.Ю. Гемореологические изменения у больных волчаночным нефритом. // *Клиническая нефрология* **2010**. — №6. — с. 69–72;

9. Краснова Т.Н., Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Соколова И.А., Мухин Н.А. Изменения реологических свойств крови у больных системной красной волчанкой и IgA-нефритом. // *Терапевтический архив* **2012**. — №6(84). — с. 41–44;
10. Георгинова О.А. Гемореологические изменения у больных волчаночным нефритом // *Сборник тезисов VII съезда научного общества нефрологов России*, Москва, 19–22 октября 2010 г.;
11. Георгинова О.А. Реологические свойства крови у больных системной красной волчанкой с поражением почек (волчаночным нефритом) и хроническим гломерулонефритом (ХГН). // *Сборник тезисов международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2011»*, Москва, 11–15 апреля 2011 г.;
12. Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Гафарова М.Э., Краснова Т.Н., Шахназаров А.А., Соколова И.А. Оценка гемореологического статуса у нефрологических больных. // *Сборник тезисов 8-ой международной конференции (со школой для молодых ученых) системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения)*, Ярославль, 10–15 июня 2011 г.;
13. Рыкова С.Ю., Соколова И.А., Краснова Т.Н., Георгинова О.А., Гафарова М.Э., Шахназаров А.А. Особенности гемореологических нарушений у больных системной красной волчанкой с анемией. // *Сборник тезисов 8-ой международной конференции (со школой для молодых ученых) системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения)*, Ярославль, 10–15 июня 2011 г.;
14. Georginova O.A., Rykova S.Yu, Gafarova M.E., Sokolova I.A., Krasnova T.N., Kozlovskaya L.V., Smyr K.V. Hemorheological peculiarities in systemic lupus erythematosus patients that have lupus nephritis and IgA glomerulopathy. // *European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association* **2011**, 23–26.06. 2011, Praga, the Czech Republic;
15. Георгинова О.А., Рыкова С.Ю., Краснова Т.Н., Соколова И.А. Сравнение гемореологических свойств у нефрологических больных. // *Сборник тезисов пятой всероссийской школы-конференции по физиологии кровообращения*, Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2012 г.

Список сокращений

СКВ —	системная красная волчанка
ВН —	волчаночный нефрит
к —	показатель вязкости крови
T —	характерное время спонтанной агрегации эритроцитов
A —	эффективный размер эритроцитарных агрегатов
I _{2.5} —	прочность самых крупных эритроцитарных агрегатов
β —	прочность основной массы эритроцитарных агрегатов
tgα —	интенсивность деформации эритроцита в ускоряющемся потоке
ID _{max} —	максимальная растяжимость эритроцитов
n —	число пациентов/образцов крови в данной группе
aВН НС —	активный волчаночный нефрит с нефротическим синдромом
aВН МС —	активный волчаночный нефрит с мочевым синдромом
нВН —	неактивный волчаночный нефрит
ВН _{ан+} —	больные ВН с признаками анемии
ВН _{ан-} —	больные ВН без признаков анемии

Аннотация

У больных СКВ было выявлено комплексное ухудшение реологических свойств крови. В целом, по сравнению с контрольной группой, отмечено повышение вязкости крови, уменьшение деформируемости эритроцитов, ускорение процесса агрегации эритроцитов и затруднение их дезагрегации. Характер гемореологических изменений существенно зависел от степени активности заболевания. Так, деформационные свойства были ухудшены у всех больных СКВ, а нарушение агрегации-деагрегации эритроцитов наблюдалось только в период обострения заболевания. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных СКВ с поражением почек. У больных с активным волчаночным нефритом наблюдали наименьшее время агрегации эритроцитов, максимальные размер и прочность эритроцитарных агрегатов; кроме того, в период активации заболевания отмечено дополнительное снижение деформируемости эритроцитов. Наиболее тяжёлые гемореологические изменения наблюдались у больных активным волчаночным нефритом при наличии анемии. Выраженность гематурии коррелировала с образованием максимально крупных эритроцитарных агрегатов. Образование крупных и прочных эритроцитарных агрегатов является предвестником обострения волчаночного нефрита.

Systemic lupus erythematosus (SLE) patients showed deterioration in rheological properties of blood. In general, as compared to the control group, an increase in blood viscosity, a decrease in deformability of erythrocytes (RBCs), acceleration of RBC aggregation was revealed. A mode of hemorheological disturbances depends on the disease activity. Thus, RBC deformation parameters decay in all SLE patients while enhanced RBC aggregation was observed only in disease exacerbation. The most pronounced changes were observed in SLE patients with renal impairment. In patients with active lupus nephritis the shortest time of RBC aggregation was noted, along with maximal size and strength of RBC aggregates. Besides that, nephrotic syndrome in lupus nephritis patients was accompanied by additional decrease of RBC deformability. The most severe hemorheological disturbances were observed in patients with active lupus nephritis in presence of anemia. Hematuria intensification correlates with formation of the largest RBC aggregates. In conclusion, formation of large and strengthened RBC aggregates is unfavorable precursory symptom of lupus nephritis exacerbation.